

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tirzepatid (Mounjaro®)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 4 D**

*Zur Behandlung von Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>22</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>24</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>29</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	30
4.2 Methodik .....	55
4.2.1 Fragestellung .....	55
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	59
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	62
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	62
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	63
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	64
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	65
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	67
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	67
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	69
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	69
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	70
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen .....	70
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der betrachteten Endpunkte .....	72
4.2.5.2.2.1 Mortalität .....	73
4.2.5.2.2.2 Morbidität .....	73
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	86
4.2.5.2.2.4 Sicherheit .....	88
4.2.5.2.2.5 Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens .....	93
4.2.5.2.3 Statistische Methoden .....	93
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	97
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	98
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	99
4.2.5.5.1 Durchgeführte Subgruppenanalysen .....	100
4.2.5.5.2 Berücksichtigte Subgruppenmerkmale .....	101
4.2.5.5.3 Statistische Methoden .....	104
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	105
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	107
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	107
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	115

4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	117
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	118
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	120
4.3.1.2.1.1	Analysepopulationen .....	125
4.3.1.2.1.2	Patientencharakteristika.....	126
4.3.1.2.1.3	Studiendesign.....	141
4.3.1.2.1.4	Behandlungs- und Beobachtungsdauer .....	152
4.3.1.2.1.5	Eignung der Studie für die Nutzenbewertung .....	153
4.3.1.2.1.6	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	173
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	176
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	177
4.3.1.3.1	Gesamtmortalität .....	177
4.3.1.3.1.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	182
4.3.1.3.1.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	183
4.3.1.3.2	HbA <sub>1c</sub> -Wert .....	184
4.3.1.3.2.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	185
4.3.1.3.2.1.1	Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes gegenüber dem Ausgangswert	185
4.3.1.3.2.1.2	Anteil der Patienten, die einen HbA <sub>1c</sub> -Wert ≤6,5% bzw. <5,7% erreicht haben	188
4.3.1.3.2.1.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes	189
4.3.1.3.2.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	191
4.3.1.3.2.2.1	Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes gegenüber dem Ausgangswert	191
4.3.1.3.2.2.2	Anteil der Patienten, die einen HbA <sub>1c</sub> -Wert ≤6,5% bzw. <5,7% erreicht haben	193
4.3.1.3.2.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes	195
4.3.1.3.3	Körpergewicht.....	196
4.3.1.3.3.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	197
4.3.1.3.3.1.1	Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert	197
4.3.1.3.3.1.2	Anteil der Patienten, die ihr Körpergewicht um mindestens 5%, 10% bzw. 15% reduziert haben.....	200
4.3.1.3.3.1.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Körpergewicht.....	202
4.3.1.3.3.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	202

4.3.1.3.3.2.1	Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert 202	
4.3.1.3.3.2.2	Anteil der Patienten, die ihr Körpergewicht um mindestens 5%, 10% bzw. 15% reduziert haben .....	205
4.3.1.3.3.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Körpergewicht .....	207
4.3.1.3.4	Renale Morbidität .....	207
4.3.1.3.4.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	209
4.3.1.3.4.1.1	Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr	209
4.3.1.3.4.1.2	Kombinierter renaler Endpunkt .....	211
4.3.1.3.4.1.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Renale Morbidität	212
4.3.1.3.4.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	213
4.3.1.3.4.2.1	Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr	213
4.3.1.3.4.2.2	Kombinierter renaler Endpunkt .....	214
4.3.1.3.4.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Renale Morbidität	215
4.3.1.3.5	Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....	216
4.3.1.3.5.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	218
4.3.1.3.5.1.1	Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben .....	218
4.3.1.3.5.1.2	Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert	219
4.3.1.3.5.1.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....	220
4.3.1.3.5.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	221
4.3.1.3.5.2.1	Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben .....	221
4.3.1.3.5.2.2	Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert	222
4.3.1.3.5.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....	222
4.3.1.3.6	Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL .....	224
4.3.1.3.6.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	226
4.3.1.3.6.1.1	Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL erreicht haben .....	226
4.3.1.3.6.1.2	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL .....	226
4.3.1.3.6.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	227

4.3.1.3.6.2.1	Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL erreicht haben .....	227
4.3.1.3.6.2.2	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL .....	228
4.3.1.3.7	Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP .....	229
4.3.1.3.7.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	231
4.3.1.3.7.1.1	Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem IW-SP erreicht haben .....	231
4.3.1.3.7.1.2	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP .....	231
4.3.1.3.7.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	232
4.3.1.3.7.2.1	Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem IW-SP erreicht haben .....	232
4.3.1.3.7.2.2	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP .....	232
4.3.1.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 .....	233
4.3.1.3.8.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	236
4.3.1.3.8.1.1	Anteil der Patienten, die eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben .....	236
4.3.1.3.8.1.2	Änderung des SF-36 MCS und PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert .....	239
4.3.1.3.8.1.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 .....	240
4.3.1.3.8.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	241
4.3.1.3.8.2.1	Anteil der Patienten, die eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben .....	241
4.3.1.3.8.2.2	Änderung des SF-36 MCS und PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert .....	243
4.3.1.3.8.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 .....	244
4.3.1.3.9	Jegliche unerwünschte Ereignisse .....	246
4.3.1.3.9.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	249
4.3.1.3.9.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	252
4.3.1.3.10	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse .....	254
4.3.1.3.10.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	261
4.3.1.3.10.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	272
4.3.1.3.11	Subgruppenanalysen .....	282
4.3.1.3.11.1	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) .....	284

4.3.1.3.11.1.1	Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	284
4.3.1.3.11.1.2	Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen.	291
4.3.1.3.11.1.3	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion .....	298
4.3.1.3.11.1.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen	314
4.3.1.3.11.2	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) .....	319
4.3.1.3.11.2.1	Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	319
4.3.1.3.11.2.2	Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen.	325
4.3.1.3.11.2.3	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion .....	332
4.3.1.3.11.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen	340
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien .....	343
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	343
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	343
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	343
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	343
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	344
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	344
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	347
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	347
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	347
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	347
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	348
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	349
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	349
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	350
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	351
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	351
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	351
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	352
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	352
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	352
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	353
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	353
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	354
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	354
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	355
4.4.2.1	Zusammenfassung der Ergebnisse für das Teilanwendungsgebiet d1.....	356
4.4.2.2	Zusammenfassung der Ergebnisse für das Teilanwendungsgebiet d2.....	364
4.4.2.3	Beschreibung des Zusatznutzens .....	370
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	380

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	381
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	381
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	381
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	381
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	382
4.6	Referenzliste.....	383
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>399</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>402</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>404</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>405</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>432</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>448</b>
<b>Anhang 4-G : Zusätzliche Analysen zum Teilanwendungsgebiet d1 .....</b>		<b>505</b>
Anhang 4-G.1 : Studiendesign und Studienpopulation .....		505
Anhang 4-G.1.1 : Verlauf der mittleren täglichen Dosis Insulin glargin und Insulin lispro .....		506
Anhang 4-G.1.2 : Übersicht der verabreichten Notfalltherapien.....		535
Anhang 4-G.2 : Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT .....		537
Anhang 4-G.2.1 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC.....		537
Anhang 4-G.2.2 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT.....		544
Anhang 4-G.2.3 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC .....		558
Anhang 4-G.2.4 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT .....		560
Anhang 4-G.2.5 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC.....		562
Anhang 4-G.2.6 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT.....		564
Anhang 4-G.2.7 : UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT .....		565
Anhang 4-G.3 : Angaben zu Patienten, die ihre Behandlung mit Insulin glargin beenden konnten.....		575
Anhang 4-G.4 : Subgruppenanalysen.....		591
Anhang 4-G.4.1 : Gesamtmortalität.....		591
Anhang 4-G.4.2 : HbA <sub>1c</sub> -Wert.....		597
Anhang 4-G.4.3 : Körpergewicht .....		642
Anhang 4-G.4.4 : Renale Morbidität .....		692
Anhang 4-G.4.4.1 : Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr .....		692
Anhang 4-G.4.4.2 : Kombiniertes renaler Endpunkt .....		697
Anhang 4-G.4.5 : Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....		699
Anhang 4-G.4.6 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 .....		717
Anhang 4-G.4.7 : Jegliche unerwünschte Ereignisse .....		741
Anhang 4-G.4.8 : UE von besonderem Interesse .....		771
Anhang 4-G.4.8.1 : Schwere Hypoglykämien .....		771
Anhang 4-G.4.8.2 : Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue- Therapie bedurfte .....		777

Anhang 4-G.4.8.3 : Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL.....	778
Anhang 4-G.4.8.4 : Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL.....	784
Anhang 4-G.4.8.5 : Pankreatitis.....	790
Anhang 4-G.4.8.6 : Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie .....	790
Anhang 4-G.4.8.7 : Schwere kardiovaskuläre Ereignisse.....	790
Anhang 4-G.4.8.8 : Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen.....	791
Anhang 4-G.4.8.9 : Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit .....	797
Anhang 4-G.4.8.10 : Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit .....	798
Anhang 4-G.4.8.11 : Reaktionen an der Injektionsstelle .....	804
Anhang 4-G.4.8.12 : Diabetische Retinopathien .....	805
Anhang 4-G.4.8.13 : Akute Erkrankungen der Gallenblase .....	811
Anhang 4-G.4.8.14 : Erkrankungen der Leber .....	812
Anhang 4-G.4.8.15 : Schwere gastrointestinale Ereignisse .....	818
Anhang 4-G.4.8.16 : Akute renale Ereignisse .....	823
Anhang 4-G.4.8.17 : Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose.....	823
Anhang 4-G.4.8.18 : Amputation / periphere Revaskularisation.....	823
Anhang 4-G.4.9 : Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.....	824
Anhang 4-G.4.9.1 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC... ..	824
Anhang 4-G.4.9.2 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT .....	845
Anhang 4-G.4.9.3 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC.....	942
Anhang 4-G.4.9.4 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT.....	948
Anhang 4-G.4.9.5 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC .....	954
Anhang 4-G.4.9.6 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT .....	960
Anhang 4-G.5 : Jegliche unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Schweregrade „mild“ und „moderat“ .....	966
Anhang 4-G.6 : Zusätzliche Analysen zu den einzelnen Tirzepatid-Studienarmen.....	988
Anhang 4-G.6.1 : HbA <sub>1c</sub> -Wert.....	988
Anhang 4-G.6.2 : Körpergewicht .....	1003
Anhang 4-G.6.3 : Renale Morbidität .....	1023
Anhang 4-G.6.4 : Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS.....	1026
Anhang 4-G.6.5 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 .....	1028
Anhang 4-G.6.6 : Jegliche unerwünschte Ereignisse .....	1052
Anhang 4-G.6.7 : UE von besonderem Interesse .....	1056
<b>Anhang 4-H : Zusätzliche Analysen zum Teilanwendungsgebiet d2 .....</b>	<b>1076</b>
Anhang 4-H.1 : Studiendesign und Studienpopulation .....	1076
Anhang 4-H.1.1 : Verlauf der mittleren täglichen Dosis Insulin glargin und Insulin lispro.....	1077
Anhang 4-H.1.2 : Übersicht der verabreichten Notfalltherapien.....	1106
Anhang 4-H.2 : Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT .....	1107
Anhang 4-H.2.1 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC.....	1107
Anhang 4-H.2.2 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT.....	1111
Anhang 4-H.2.3 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC .....	1114
Anhang 4-H.2.4 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT .....	1115



Anhang 4-H.2.5 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC .....	1116
Anhang 4-H.2.6 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT .....	1117
Anhang 4-H.2.7 : UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT .....	1118
Anhang 4-H.3 : Angaben zu Patienten, die ihre Behandlung mit Insulin glargin beenden konnten .....	1123
Anhang 4-H.4 : Subgruppenanalysen .....	1127
Anhang 4-H.4.1 : Gesamtmortalität .....	1127
Anhang 4-H.4.2 : HbA <sub>1c</sub> -Wert .....	1128
Anhang 4-H.4.3 : Körpergewicht .....	1173
Anhang 4-H.4.4 : Renale Morbidität .....	1223
Anhang 4-H.4.4.1 : Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr .....	1223
Anhang 4-H.4.4.2 : Kombiniertes renaler Endpunkt .....	1228
Anhang 4-H.4.5 : Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....	1230
Anhang 4-H.4.6 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 .....	1248
Anhang 4-H.4.7 : Jegliche unerwünschte Ereignisse .....	1272
Anhang 4-H.4.8 : UE von besonderem Interesse .....	1296
Anhang 4-H.4.8.1 : Schwere Hypoglykämien .....	1296
Anhang 4-H.4.8.2 : Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte .....	1296
Anhang 4-H.4.8.3 : Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL .....	1297
Anhang 4-H.4.8.4 : Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL .....	1303
Anhang 4-H.4.8.5 : Pankreatitis .....	1309
Anhang 4-H.4.8.6 : Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie .....	1309
Anhang 4-H.4.8.7 : Schwere kardiovaskuläre Ereignisse .....	1309
Anhang 4-H.4.8.8 : Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen .....	1309
Anhang 4-H.4.8.9 : Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit .....	1309
Anhang 4-H.4.8.10 : Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit .....	1310
Anhang 4-H.4.8.11 : Reaktionen an der Injektionsstelle .....	1310
Anhang 4-H.4.8.12 : Diabetische Retinopathien .....	1310
Anhang 4-H.4.8.13 : Akute Erkrankungen der Gallenblase .....	1310
Anhang 4-H.4.8.14 : Erkrankungen der Leber .....	1310
Anhang 4-H.4.8.15 : Schwere gastrointestinale Ereignisse .....	1311
Anhang 4-H.4.8.16 : Akute renale Ereignisse .....	1311
Anhang 4-H.4.8.17 : Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose .....	1311
Anhang 4-H.4.8.18 : Amputation / periphere Revaskularisation .....	1311
Anhang 4-H.4.9 : Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT .....	1312
Anhang 4-H.4.9.1 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC .....	1312
Anhang 4-H.4.9.2 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT ...	1323
Anhang 4-H.4.9.3 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC .....	1334
Anhang 4-H.4.9.4 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT .....	1334
Anhang 4-H.4.9.5 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC .....	1334
Anhang 4-H.4.9.6 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT .....	1334

Anhang 4-H.5 : Jegliche unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Schweregrade „mild“ und „moderat“ .....	1335
Anhang 4-H.6 : Zusätzliche Analysen zu den einzelnen Tirzepatid-Studienarmen.....	1353
Anhang 4-H.6.1 : HbA <sub>1c</sub> -Wert .....	1353
Anhang 4-H.6.2 : Körpergewicht .....	1366
Anhang 4-H.6.3 : Renale Morbidität .....	1386
Anhang 4-H.6.4 : Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....	1389
Anhang 4-H.6.5 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 .....	1391
Anhang 4-H.6.6 : Jegliche unerwünschte Ereignisse .....	1415
Anhang 4-H.6.7 : UE von besonderem Interesse .....	1419
<b>Anhang 4-I : Zusätzliche Analysen zu den gepoolten Tirzepatid-Studienarmen</b>	
<b>Gesamtpopulation SURPASS-6.....</b>	<b>1439</b>
Anhang 4-I.1 : Studiendesign und Studienpopulationen .....	1439
Anhang 4-I.1.1 : Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung .....	1439
Anhang 4-I.1.2 : Demografische und krankheitsspezifische Merkmale.....	1441
Anhang 4-I.1.3 : Behandlungs- und Beobachtungsdauer .....	1446
Anhang 4-I.1.4 : Werte der Blutzuckerselbstmessung im Studienverlauf.....	1447
Anhang 4-I.1.5 : Antihypertensive und lipidsenkende Therapie der Studienpopulation zu Baseline und während der Studie .....	1448
Anhang 4-I.1.6 : Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz im Studienverlauf .....	1458
Anhang 4-I.1.7 : Übersicht der verabreichten Notfalltherapien .....	1460
Anhang 4-I.1.8 : Verlauf der mittleren täglichen Dosis Insulin glargin und Insulin lispro .....	1462
Anhang 4-I.2 : Rücklaufquoten für patientenberichtete Endpunkte.....	1484
Anhang 4-I.3 : Ergebnisse zu Endpunkten .....	1486
Anhang 4-I.3.1 : Gesamtmortalität .....	1486
Anhang 4-I.3.2 : HbA <sub>1c</sub> -Wert .....	1486
Anhang 4-I.3.3 : Körpergewicht .....	1490
Anhang 4-I.3.4 : Renale Morbidität.....	1495
Anhang 4-I.3.4.1 : Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr .....	1495
Anhang 4-I.3.4.2 : Kombinerter renaler Endpunkt .....	1495
Anhang 4-I.3.5 : Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....	1497
Anhang 4-I.3.5.1 : Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.....	1497
Anhang 4-I.3.5.2 : Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert.....	1498
Anhang 4-I.3.6 : Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL .....	1499
Anhang 4-I.3.6.1 : Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL erreicht haben .....	1499
Anhang 4-I.3.7 : Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP .....	1500
Anhang 4-I.3.7.1 : Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem IW-SP erreicht haben.....	1500
Anhang 4-I.3.8 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36.....	1501

Anhang 4-I.3.8.1 : Anteil der Patienten, die eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben.....	1501
Anhang 4-I.3.8.2 : Änderung des SF-36 MCS und PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert.....	1518
Anhang 4-I.3.9 : Jegliche unerwünschte Ereignisse .....	1520
Anhang 4-I.3.10 : UE von besonderem Interesse .....	1521
Anhang 4-I.3.10.1 : Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse .....	1521
Anhang 4-I.3.10.2 : Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE.....	1525
Anhang 4-I.3.10.3 : Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf .....	1526
Anhang 4-I.3.10.4 : Ergebnisse für die MedDRA Preferred Terms „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ .....	1528
Anhang 4-I.4 : Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse .....	1531
Anhang 4-I.5 : Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT .....	1549
Anhang 4-I.5.1 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC .....	1549
Anhang 4-I.5.2 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT .....	1557
Anhang 4-I.5.3 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC .....	1571
Anhang 4-I.5.4 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT .....	1573
Anhang 4-I.5.5 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC .....	1574
Anhang 4-I.5.6 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT .....	1576
Anhang 4-I.5.7 : UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT .....	1577
Anhang 4-I.6 : Angaben zu Patienten, die ihre Behandlung mit Insulin glargin beenden konnten.....	1587
Anhang 4-I.7 : Subgruppenanalysen Gesamtpopulation SURPASS-6 .....	1597
Anhang 4-I.7.1 : Gesamtmortalität .....	1597
Anhang 4-I.7.2 : HbA <sub>1c</sub> -Wert .....	1603
Anhang 4-I.7.3 : Körpergewicht .....	1650
Anhang 4-I.7.4 : Renale Morbidität.....	1702
Anhang 4-I.7.4.1 : Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr .....	1702
Anhang 4-I.7.4.2 : Kombiniertes renaler Endpunkt .....	1707
Anhang 4-I.7.5 : Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS .....	1710
Anhang 4-I.7.6 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36.....	1728
Anhang 4-I.7.7 : Jegliche unerwünschte Ereignisse .....	1752
Anhang 4-I.7.8 : UE von besonderem Interesse .....	1782
Anhang 4-I.7.8.1 : Schwere Hypoglykämien.....	1782
Anhang 4-I.7.8.2 : Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL.....	1788
Anhang 4-I.7.8.3 : Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL.....	1794
Anhang 4-I.7.8.4 : Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE.....	1800
Anhang 4-I.7.8.5 : Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen.....	1803
Anhang 4-I.7.8.6 : Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit .....	1809
Anhang 4-I.7.8.7 : Diabetische Retinopathien.....	1815
Anhang 4-I.7.8.8 : Akute Erkrankungen der Gallenblase.....	1821

Anhang 4-I.7.8.9 : Erkrankungen der Leber .....	1827
Anhang 4-I.7.8.10 : Schwere gastrointestinale Ereignisse .....	1833
Anhang 4-I.7.8.11 : Akute renale Ereignisse .....	1838
Anhang 4-I.7.9 : Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT .....	1843
Anhang 4-I.7.9.1 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC ..	1843
Anhang 4-I.7.9.2 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT.....	1871
Anhang 4-I.7.9.3 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC .....	1982
Anhang 4-I.7.9.4 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT .....	1988
Anhang 4-I.7.9.5 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC.....	1994
Anhang 4-I.7.9.6 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT.....	2000
Anhang 4-I.8 : Jegliche unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Schweregrade „mild“ und „moderat“ .....	2006

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	31
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	34
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	39
Tabelle 4-4: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien für die Nutzenbewertung von Tirzepatid .....	56
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	60
Tabelle 4-6: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-14: Analysesets; SURPASS-6.....	125
Tabelle 4-15: Anzahl Patienten je Analyseset und Teilanwendungsgebiet der Studie SURPASS-6 .....	126
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	126
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	128
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Merkmale; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	130
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische Merkmale; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	133
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen - Krankheitsspezifische Merkmale; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	136

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen - Krankheitsspezifische Merkmale; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 .....	138
Tabelle 4-22: Titrationsschema für Insulin glargin (U100) in der Studie SURPASS-6 .....	146
Tabelle 4-23: Referenzzeitpunkte bezüglich der Dosisanpassung für Insulin lispro (U100) in der Studie SURPASS-6.....	148
Tabelle 4-24: Titrationsschema für Insulin lispro (U100) in der Studie SURPASS-6 .....	148
Tabelle 4-25: Kriterien bezüglich der Verwendung von Begleitmedikation, welche die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit in der Studie SURPASS-6 beeinträchtigen können .....	150
Tabelle 4-26: Behandlungsdauer der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	152
Tabelle 4-27: Beobachtungsdauer der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1.....	152
Tabelle 4-28: Behandlungsdauer der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 .....	153
Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	153
Tabelle 4-30: Werte der Blutzuckerselbstmessung im Studienverlauf; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	157
Tabelle 4-31: Werte der Blutzuckerselbstmessung im Studienverlauf; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d2.....	157
Tabelle 4-32: Veränderung der antihypertensiven Therapie der Studienpopulation; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	158
Tabelle 4-33: Veränderung der antihypertensiven Therapie der Studienpopulation; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	163
Tabelle 4-34: Veränderung der lipidsenkenden Therapie der Studienpopulation; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d1 .....	167
Tabelle 4-35: Veränderung der lipidsenkenden Therapie der Studienpopulation; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d2 .....	168
Tabelle 4-36: Gegenüberstellung von Charakteristika aus der Studienpopulation mit Daten aus dem Versorgungsalltag.....	174
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	177
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ .....	181
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	182
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	183

Tabelle 4-43: Operationalisierung von HbA <sub>1c</sub> -Wert .....	184
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HbA <sub>1c</sub> -Wert“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	185
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten, die den HbA <sub>1c</sub> -Zielwert erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	188
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2) .....	191
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten, die den HbA <sub>1c</sub> -Zielwert erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2) .....	193
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Körpergewicht“ .....	196
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Körpergewicht“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-51: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	197
Tabelle 4-52: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	200
Tabelle 4-53: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2) .....	202
Tabelle 4-54: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	205
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Renale Morbidität .....	208
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	208
Tabelle 4-57: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	209
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	211
Tabelle 4-59: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2) .....	213
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	214
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“.....	216
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	216
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-VAS (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	217
Tabelle 4-64: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-VAS (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	217
Tabelle 4-65: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	218
Tabelle 4-66: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	219
Tabelle 4-67: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	221
Tabelle 4-68: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2) .....	222
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL.....	224
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	224
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für den Fragebogen APPADL (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	225



Tabelle 4-72: Rücklaufquoten für den Fragebogen APPADL (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	225
Tabelle 4-73: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	226
Tabelle 4-74: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	227
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP .....	229
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229
Tabelle 4-77: Rücklaufquoten für den Fragebogen IW-SP (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	230
Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für den Fragebogen IW-SP (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	230
Tabelle 4-79: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	231
Tabelle 4-80: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	232
Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 .....	233
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36 (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	234
Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36 (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	235
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – MCS / PCS (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	236
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Domänen (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	237
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des SF-36 MCS und PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	239
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – MCS / PCS (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	241
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Domänen (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	242
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des SF-36 MCS und PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	243
Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Jegliche unerwünschte Ereignisse“ .....	246
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	248
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	249
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	250
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	252
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2) .....	253
Tabelle 4-97: Operationalisierung von UE von besonderem Interesse .....	254
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	258
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	261

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	265
Tabelle 4-101: Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	266
Tabelle 4-102: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	269
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 .....	272
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 .....	276
Tabelle 4-105: Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 .....	277
Tabelle 4-106: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2) .....	279
Tabelle 4-107: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	284
Tabelle 4-108: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SURPASS-6 (Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	291
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt HbA <sub>1c</sub> -Wert (Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zwischen Baseline und Woche 52) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	298
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Körpergewicht (Änderung des Körpergewichts zwischen Baseline und Woche 52) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	300
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	302
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	303

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	304
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	305
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	306
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	307
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse (schwer)) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	308
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	310
Tabelle 4-119: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	311
Tabelle 4-120: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1) .....	312
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere gastrointestinale Ereignisse nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1).....	313
Tabelle 4-122: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	319

Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SURPASS-6 (Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	325
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Renale Mordibidät (Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert [Slope]) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	332
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ 5D VAS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2) .....	334
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2) .....	335
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2) .....	336
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2).....	338
Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	344
Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	345
Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	345
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	346
Tabelle 4-133: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	346
Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	348
Tabelle 4-135: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	349
Tabelle 4-136: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	349
Tabelle 4-137: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	350
Tabelle 4-138: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	352

Tabelle 4-139: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	352
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	356
Tabelle 4-141: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	361
Tabelle 4-142: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	364
Tabelle 4-143: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	368
Tabelle 4-144: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	381
Tabelle 4-145 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....	405
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SURPASS-6 .....	432
Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SURPASS-6 .....	449

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Abbildung 2: Studiendesign der Studie SURPASS-6.....	142
Abbildung 3: Flowchart zur Ermittlung des Bedarfs einer Insulin glargin (U100)-Dosisoptimierung zwischen Visite 2 und 3 in der Studie SURPASS-6.....	144
Abbildung 4: Verlauf der mittleren täglichen Insulin glargin-Dosis; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1.....	155
Abbildung 5: Verlauf der mittleren täglichen Insulin lispro-Dosis; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d1.....	155
Abbildung 6: Verlauf der mittleren täglichen Insulin glargin-Dosis; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d2.....	156
Abbildung 7: Verlauf der mittleren täglichen Insulin lispro-Dosis; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d2.....	156
Abbildung 8: Veränderung des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1.....	169
Abbildung 9: Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1.....	170
Abbildung 10: Veränderung der Herzfrequenz im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro (SURPASS-6, Teilpopulation d1) .....	170
Abbildung 11: Veränderung des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	171
Abbildung 12: Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d2.....	171
Abbildung 13: Veränderung der Herzfrequenz im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro (SURPASS-6, Teilpopulation d2) .....	172
Abbildung 14: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des HbA <sub>1c</sub> -Wertes im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1.....	187
Abbildung 15: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des HbA <sub>1c</sub> -Wertes im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	193

Abbildung 16: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des Körpergewichts im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	199
Abbildung 17: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des Körpergewichts im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	204
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	212
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	215
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	266
Abbildung 21: Schweregrade von Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 .....	271
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 .....	277
Abbildung 23: Schweregrade von Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2.....	281



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CfB	Veränderung gegenüber der Baseline (Change from Baseline)
CKD	chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
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)
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
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
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)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
HbA <sub>1c</sub>	glykosyliertes Hämoglobin
HLT	High Level Term
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HR	Hazard Ratio

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LEPR	Leptinrezeptor
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Kleinstquadrat (Least squares)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MACE	schweres kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
Max	Maximum
MCS	Mental Component Score
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
min	Minute
Min	Minimum
mITT	modified Intention to Treat

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-model repeated Measure)
mol	Mol
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	nicht berechenbar
n.d.	nicht durchgeführt
N/A	nicht zutreffend (not applicable)
N/n/Nx	Anzahl der Patienten
NAFLD	nichtalkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease)
NEC	nicht anderswo klassifiziert (Not elsewhere classified)
ng	Nanogramm
NPG	Nüchternplasmaglukose (Fasting Blood Glucose)
NPH-Insulin	neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
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
PCS	Physical Component Score
PT	Preferred Term
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REML	Restricted Maximum Likelihood
RR	relatives Risiko (Relative Risk)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	Short Form-36 (Fragebogen)
SFU	Safety Follow-up
SGB	Sozialgesetzbuch
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
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
U	Einheit (Unit)
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	visuelle Analogskala
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 4D) soll das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bestimmt werden, und zwar bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (*Patientenpopulation*).

Gemäß Gemeinsamer Bundesausschuss (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 d1: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bei Insulin-erfahrenen erwachsenen Patienten mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (*Patientenpopulation*), basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*), im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))“ (*Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).
- Fragestellung d2: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bei Insulin-erfahrenen erwachsenen Patienten mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (*Patientenpopulation*), basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*), im Vergleich zur zVT „Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. ICT)“ (*Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

## Datenquellen

Es wurde eine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt, um randomisierte kontrollierte Studien (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	d1	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	A1: andere Patientenpopulation als E1.
		d2	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	
Intervention	E2: Tirzepatid gemäß Fachinformation in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel).			A2: andere Intervention als E2.
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3:	d1	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) <sup>a</sup>	A3: andere Vergleichstherapie als E3.



Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
	d2	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierete Insulintherapie [ICT]) <sup>a</sup>	
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>CT: Konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie</p>			

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

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde auf die in der Dossiervorlage 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, Body Mass Index (BMI) bzw. BMI-Kategorie, Abstammung, Ethnie, Land, Geographische Region, OECD-Land) und krankheitsspezifischer Merkmale (Dauer der Diabeteserkrankung,

systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Metformin-Vorbehandlung, Nüchternserumglukose; HbA<sub>1c</sub> bzw. HbA<sub>1c</sub>-Kategorie, UACR (Albumin-Kreatinin-Quotient) bzw. UACR-Kategorie (Makroalbuminurie, Mikroalbuminurie), eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) bzw. eGFR-Kategorie, Durchführung einer Insulin-Optimierung) 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 Dossievorlage.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte die Studie SURPASS-6 als einzige Studie identifiziert werden, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach.

Bei der Studie SURPASS-6 handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, offene Phase-IIIb-Studie mit vier parallelen Behandlungsrmen (Tirzepatid 5 mg/Woche, Tirzepatid 10 mg/Woche, Tirzepatid 15 mg/Woche und Insulin lispro (U100) 3x/Tag) und einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro (U100), jeweils in Kombination mit Insulin glargin (U100) +/- Metformin, zu vergleichen. Eingeschlossen in die Studie wurden Erwachsene mit T2DM, deren T2DM unter Behandlung mit Insulin glargin (U100) +/- Metformin unzureichend kontrolliert war und die seit mindestens 90 Tagen vor Visite 1 mit einem Basalinsulin (1-2-mal tgl.) und 0-2 OAD (Metformin/Sulfonylharnstoff/DPP-4-Hemmer) behandelt wurden. Des Weiteren musste ein HbA<sub>1c</sub>-Wert  $\geq 7,5\%$  und  $\leq 11\%$  zu Visite 1 für alle Patienten vorliegen und zu Visite 5 nur bei denjenigen Patienten, die eine Optimierung ihrer Insulin glargin (U100)-Behandlung benötigten (Gruppe 1B und Gruppe 2). Zu Visite 1 sollten die Patienten einen BMI von  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  und  $\leq 45 \text{ kg/m}^2$  aufweisen und das Gewicht sollte seit mindestens 90 Tagen stabil sein. Zusätzlich musste das Einverständnis vorliegen, während der Studie keine Diät und/oder ein Trainingsprogramm zur Körpergewichtsreduktion zu beginnen, ausgenommen den Diabetes betreffende lebensstil- und diätetische Maßnahmen. Patienten mit chronischer oder akuter Pankreatitis, proliferativer diabetischer Retinopathie, diabetischem Makulaödem oder nichtproliferativer diabetischer Retinopathie, welche eine akute Behandlung erforderte, in der Anamnese wurden ausgeschlossen.

In die Studie SURPASS-6 wurden Patienten unabhängig vom Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung eingeschlossen. Somit enthält die Studie SURPASS-6 sowohl Patienten des Teilanwendungsgebiets d1 (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) als auch des Teilanwendungsgebiets d2 (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung). Entsprechend der diesbezüglichen Dokumentation in der Studie lag bei ca. 18% aller Patienten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (definiert als Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale zu Studienbeginn: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation;

Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA), periphere arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten, Karotis-Revaskularisation oder bekannte Erkrankung der Koronararterien) vor.

Daher erfolgt im Weiteren eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulation der Studie SURPASS-6, aufgeteilt in Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1, ca. 82% aller Patienten) und in Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2, ca. 18% aller Patienten). Die Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme der Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 erfolgt im Anhang 4-I. Diesbezüglich zeigen sich bei nahezu allen nachfolgend für die Teilanwendungsgebiete d1 und d2 betrachteten patientenrelevanten Endpunkte konsistente und statistisch signifikant verbesserte Effekte von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro.

Für Tirzepatid stellen gemäß Fachinformation [5] 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 [3, 4] zur Ableitung des Zusatznutzens und stellt ein akzeptiertes Procedere dar. Die Ergebnisse für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-G.6 (Teilanwendungsgebiet d1) sowie Anhang 4-H.6 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt.

Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse der Studie SURPASS-6 für das Teilanwendungsgebiet d1 sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro zusammen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6;  
Teilanwendungsgebiet d1

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	RR: 0,300 [0,083; 1,085] 0,0905	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
<b>Morbidität</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert</b>		
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zu Woche 52 (%)	Differenz: -1,041 [-1,20; -0,89] <0,0001 Hedges' g: -0,8077 [-0,93; -0,68]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Anteil der Patienten mit HbA <sub>1c</sub> -Wert ≤6,5% zu Woche 52	RR: 2,70 [2,26; 3,22] <0,001	
Anteil der Patienten mit HbA <sub>1c</sub> -Wert <5,7% zu Woche 52	RR: 9,26 [5,05; 17,01] <0,001	
<b>Körpergewicht</b>		
Änderung des Körpergewichts zu Woche 52 (kg)	Differenz: -12,880 [-13,67; -12,09] <0,0001 Hedges' g: -1,9207 [-2,06; -1,78]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5% zu Woche 52	RR: 10,99 [7,91; 15,27] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥10% zu Woche 52	RR: 21,75 [12,04; 39,29] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥15% zu Woche 52	RR: 70,52 [17,57; 283,03] <0,001	
<b>Renale Morbidität</b>		
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)	Differenz: 2,37 [0,91; 3,83] 0,0015	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
Kombinierter renaler Endpunkt <sup>e</sup>	HR: 0,68 [0,44; 1,05] 0,0816	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>		
Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung auf der EQ-5D VAS erreicht haben		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Verbesserung um ≥7 Punkte	RR: 1,509 [1,283; 1,776] <0,0001	
Verbesserung um ≥10 Punkte	RR: 1,532 [1,299; 1,805] <0,0001	
Verbesserung um ≥15 Punkte	RR: 1,802 [1,422; 2,285] <0,0001	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36</b>		
Anteil Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Verbesserung um ≥5 Punkte auf der SF-36 MCS	RR: 1,523 [1,234; 1,879] <0,0001	
Verbesserung um ≥9,6 Punkte auf der SF-36 MCS	RR: 1,590 [1,179; 2,144] 0,0027	
Verbesserung um ≥5 Punkte auf der SF-36 PCS	RR: 1,455 [1,157; 1,828] 0,0015	
Verbesserung um ≥9,7 Punkte auf der SF-36 PCS	RR: 1,372 [0,942; 1,998] 0,1197	

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
Verbesserung um ≥5,8 Punkte auf der Domäne Körperliche Funktionsfähigkeit	RR: 1,626 [1,234; 2,143] 0,0006	
Verbesserung um ≥5,3 Punkte auf der Domäne Körperliche Rollenfunktion	RR: 1,450 [1,158; 1,817] 0,0012	
Verbesserung um ≥5,9 Punkte auf der Domäne Körperlicher Schmerz	RR: 1,417 [1,146; 1,752] 0,0013	
Verbesserung um ≥6,6 Punkte auf der Domäne Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	RR: 1,630 [1,326; 2,004] <0,0001	
Verbesserung um ≥6,5 Punkte auf der Domäne Vitalität	RR: 1,442 [1,118; 1,861] 0,0048	
Verbesserung um ≥5,9 Punkte auf der Domäne Soziale Funktionsfähigkeit	RR: 1,408 [1,084; 1,830] 0,0104	
Verbesserung um ≥6,9 Punkte auf der Domäne Emotionale Rollenfunktion	RR: 1,353 [1,091; 1,676] 0,0058	
Verbesserung um ≥7,4 Punkte auf der Domäne Psychisches Wohlbefinden	RR: 1,326 [1,056; 1,667] 0,0153	
<b>Sicherheit</b>		
Jegliche unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (schwer) <sup>d</sup>	RR: 0,949 [0,671; 1,343] 0,8444	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>d</sup>	RR: 0,475 [0,307; 0,733] 0,0007	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
UE, die zu einer Hospitalisierung führten	RR: 0,667 [0,411; 1,080] 0,1250	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	RR: 2,063 [1,148; 3,706] 0,0187	Hinweis auf einen geringeren Nutzen.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <sup>a</sup>		
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,091 [0,021; 0,385] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.
Nächtliche schwere Hypoglykämien <sup>b</sup>	RR: 0,200 [0,044; 0,909] 0,0376	
Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte	RR: 0,154 [0,035; 0,679] 0,0070	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL)	RR: 0,184 [0,137; 0,247] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)	RR: 0,375 [0,320; 0,439] <0,0001	
Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <sup>b</sup>	RR: 0,240 [0,156; 0,369] <0,0001	
Schwere gastrointestinale Ereignisse – alle Schweregrade	RR: 9,000 [2,098; 38,613] 0,0004	Hinweis auf einen geringeren Nutzen.
Gesondert dargestellte MedDRA Preferred Terms <sup>c</sup>		
Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade	RR: 5,333 [3,110; 9,147] <0,0001	
Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade	RR: 17,714 [8,345; 37,604] <0,0001	

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – alle Schweregrade	RR: 14,750 [5,393; 40,342] <0,0001	
<p>a: Zur besseren Lesbarkeit werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt.  b: Ergänzend dargestellt.  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 4.3.1.3.10.1.  d: Nicht bereinigt um erkrankungsbezogene Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation).  e: Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR &lt;15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse).</p> <p>dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; MCS: Mental Component Summary; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Miligramm; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Tabelle 4-3 fasst die Ergebnisse der Studie SURPASS-6 für das Teilanwendungsgebiet d2 sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro zusammen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	RR: 3,729 [0,423; 32,912] 0,3716	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
<b>Morbidität</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert</b>		
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zu Woche 52 (%)	Differenz: -0,849 [-1,14; -0,55] <0,0001 Hedges' g: -0,7299	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.



Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>		
Anteil der Patienten mit HbA <sub>1c</sub> -Wert ≤6,5% zu Woche 52	[-0,99; -0,47]  RR: 2,14 [1,48; 3,09] <0,001	
Anteil der Patienten mit HbA <sub>1c</sub> -Wert <5,7% zu Woche 52	RR: n.b. (13% vs. 0%)	
<b>Körpergewicht</b>		
Änderung des Körpergewichts zu Woche 52 (kg)	Differenz: -11,708 [-13,20; -10,21] <0,0001 Hedges' g: -1,9762 [-2,28; -1,67]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5% zu Woche 52	RR: 9,83 [5,21; 18,56] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥10% zu Woche 52	RR: 18,71 [6,03; 58,03] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥15% zu Woche 52	RR: 25,68 [3,55; 185,98] 0,001	
<b>Renale Morbidität</b>		
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)	Differenz: 1,55 [-1,50, 4,60] 0,3190	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Kombinierter renaler Endpunkt <sup>d</sup>	HR: 0,53 [0,22; 1,70] 0,1529	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>		
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>		
Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung auf der EQ-5D VAS erreicht haben		Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
Verbesserung um $\geq 7$ Punkte	RR: 1,812 [1,233; 2,663] 0,0020	
Verbesserung um $\geq 10$ Punkte	RR: 1,812 [1,233; 2,663] 0,0020	
Verbesserung um $\geq 15$ Punkte	RR: 1,989 [1,180; 3,353] 0,0086	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36</b>		
Anteil Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Verbesserung um $\geq 5$ Punkte auf der SF-36 MCS	RR: 1,448 [0,922; 2,275] 0,1091	
Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte auf der SF-36 MCS	RR: 2,818 [1,242; 6,396] 0,0092	
Verbesserung um $\geq 5$ Punkte auf der SF-36 PCS	RR: 1,931 [1,163; 3,206] 0,0097	
Verbesserung um $\geq 9,7$ Punkte auf der SF-36 PCS	RR: 1,315 [0,607; 2,851] 0,5262	
Verbesserung um $\geq 5,8$ Punkte auf der Domäne Körperliche Funktionsfähigkeit	RR: 0,895 [0,510; 1,568] 0,7352	

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>		
Verbesserung um $\geq 5,3$ Punkte auf der Domäne Körperliche Rollenfunktion	RR: 1,002 [0,649; 1,546] >0,9999	
Verbesserung um $\geq 5,9$ Punkte auf der Domäne Körperlicher Schmerz	RR: 1,834 [1,152; 2,921] 0,0089	
Verbesserung um $\geq 6,6$ Punkte auf der Domäne Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	RR: 2,994 [1,807; 4,963] <0,0001	
Verbesserung um $\geq 6,5$ Punkte auf der Domäne Vitalität	RR: 1,362 [0,814; 2,278] 0,2675	
Verbesserung um $\geq 5,9$ Punkte auf der Domäne Soziale Funktionsfähigkeit	RR: 1,494 [0,931; 2,400] 0,1001	
Verbesserung um $\geq 6,9$ Punkte auf der Domäne Emotionale Rollenfunktion	RR: 1,253 [0,811; 1,934] 0,3144	
Verbesserung um $\geq 7,4$ Punkte auf der Domäne Psychisches Wohlbefinden	RR: 2,255 [1,300; 3,908] 0,0028	
<b>Sicherheit</b>		
Jegliche unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (schwer) <sup>e</sup>	RR: 0,855 [0,391; 1,866] 0,8275	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>e</sup>	RR: 0,829 [0,443; 1,552] 0,5849	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
UE, die zu einer Hospitalisierung führten	RR: 1,147 [0,576; 2,287] 0,8440	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	RR: 9,323 [1,211; 71,775] 0,0106	Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <sup>a</sup>		
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL)	RR: 0,186 [0,102; 0,340] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)	RR: 0,359 [0,259; 0,498] <0,0001	
Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <sup>b</sup>	RR: 0,155 [0,047; 0,515] 0,0004	
Gesondert dargestellte MedDRA Preferred Terms <sup>c</sup>		Hinweis auf einen geringeren Nutzen.
Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade	RR: 5,128 [1,160; 22,676] 0,0203	
Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade	RR: 17,714 [2,407; 130,362] <0,0001	
<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 4.3.1.3.10.2.</p> <p>d: Nicht bereinigt um erkrankungsbezogene Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation).</p> <p>e: Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um ≥40% gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR &lt;15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse).</p> <p>dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; MCS: Mental Component Summary; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Miligramm; n.b.: Nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; 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 werden die Ergebnisse der gesamten Teilanwendungsgebiete d1 und d2 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

In der Gesamtsicht ergeben sich, basierend auf den Ergebnissen der Studie SURPASS-6 (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung [Teilanwendungsgebiet d1] bzw. Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [Teilanwendungsgebiet d2]) zum Vergleich von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro, die folgenden Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen für Tirzepatid:

#### **Mortalität**

Es zeigte sich in der Studie SURPASS-6 weder für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (0,51% vs. 1,71%) noch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (3,01% vs. 0,81%) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro 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 lispro nicht belegt.

#### **Morbidität**

##### HbA<sub>1c</sub>-Wert

Es zeigten sich in der Studie SURPASS-6 sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro hinsichtlich der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes sowie des Anteils der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert <5,7% bzw. ≤6,5% erreicht haben. Der Anteil Patienten, die nach 52 Wochen unter Tirzepatid einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unterhalb der diagnostischen Schwelle (<6,5%) bzw. im normoglykämischen (<5,7%) Bereich erreichen konnten war gegenüber Insulin lispro deutlich erhöht (59,5% vs. 22,1% bzw. 20,0% vs. 2,1% für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; 51,2% vs. 23,9% bzw. 13,0% vs. 0% für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) – und dies bei einem deutlich und statistisch signifikant reduzierten Hypoglykämierisiko (siehe nachfolgend) sowie einer mittleren Erkrankungsdauer von >13 (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) bzw. 15 Jahren (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung). Des Weiteren konnten ca. 14% bzw. 10% der Tirzepatid-Patienten (Patienten ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) die Behandlung mit Insulin glargin beenden.

Der HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-Reduktion von 0,5%-Punkten.

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert dient auch der Bewertung des Therapieerfolgs: Wird der HbA<sub>1c</sub>-Zielwert nicht erreicht, soll die Therapiestrategie intensiviert und die antidiabetische Medikation geändert werden.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>-Wert siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes stellen die in der Studie SURPASS-6 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<sub>1c</sub>-Wert ergibt sich daher sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

### Körpergewicht

In der Studie SURPASS-6 zeigten sich sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts. Die mit Tirzepatid behandelten Patienten konnten zu Woche 52 gegenüber Patienten, die Insulin lispro erhielten, deutlich häufiger signifikante und klinisch relevante Reduktionen ihres Körpergewichts in Höhe von 5% (72,4% vs. 6,6% bzw. 75,6 vs. 7,7%), 10% (46,5% vs. 2,1% bzw. 48,0% vs. 2,6%) oder sogar 15% (27,4% vs. 0,4% bzw. 22,0% vs. 0,9%) erzielen (jeweils Anteil Patienten Tirzepatid vs. Insulin lispro ohne bzw. mit manifeste(r) kardiovaskuläre(r) Erkrankung) – 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 Disease Management Programm (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-6 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Körpergewicht ergibt sich daher sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

### Renale Morbidität

Unter Tirzepatid zeigte sich in der Studie SURPASS-6 gegenüber Insulin lispro für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der renalen Morbidität, gemessen mittels der Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope). Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zeigte sich bezüglich der Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro.

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 sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (5,8% vs. 8,2%) als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (6,0% vs. 11,3%) kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin lispro.

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-6 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 für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

#### Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hinsichtlich des Anteils Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung ihres Gesundheitszustands, gemessen mittels EQ-5D VAS, erzielt haben. Die Vorteile ergaben sich für alle untersuchten Relevanzschwellen in Höhe von 7, 10 und 15 Punkten. Die Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung des Gesundheitszustands zu erzielen, war für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Tirzepatid-Arm um bis zu ca. 80% höher gegenüber Patienten unter Insulin lispro (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte auf der EQ-5D VAS: 26,54% vs. 14,73%; RR: 1,802 [1,422; 2,285];  $p < 0,0001$ ) und für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung um bis zu ca. 99% (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte auf der EQ-5D VAS: 27,27% vs. 13,7%; RR: 1,989 [1,180; 3,353];  $p = 0,0086$ ). Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich auch für Verbesserungen um  $\geq 7$  und  $\geq 10$  Punkte.

Auch für die ergänzend betrachteten morbiditäts-bezogenen patientenberichteten Endpunkte (Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL, Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP) zeigten sich für Tirzepatid statistisch signifikante bzw. numerische Vorteile gegenüber Insulin lispro.

Diese über alle patientenberichteten Endpunkte hinweg konsistenten morbiditätsbezogenen Vorteile stellen im Sinne der AM-NutzenV für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS



ergibt sich daher für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung stellen die über alle patientenberichteten Endpunkte hinweg konsistenten morbiditätsbezogenen Vorteile im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ergibt sich daher für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **geringer Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter Tirzepatid zeigten sich gegenüber Insulin lispro sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels SF-36. Die Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erzielen, war für Patienten unter Tirzepatid gegenüber Patienten unter Insulin lispro sowohl bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte auf der SF-36 MCS: 28,94 vs. 19,01%; RR: 1,523 [1,234; 1,879];  $p < 0,0001$  / Verbesserung um  $\geq 9,6$  Punkte auf der SF-36 MCS; 16,61% vs. 10,45%; RR: 1,590 [1,179; 2,144];  $p = 0,0027$  / Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte auf der SF-36 PCS: 24,66% vs. 16,95%; RR: 1,455 [1,157; 1,828];  $p = 0,0015$ ) als auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Verbesserung um  $\geq 9,6$  Punkte auf der SF-36 MCS: 15,91% vs. 5,65%; RR: 2,818 [1,242; 6,396];  $p = 0,0092$  / Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte auf der SF-36 PCS: 28,03% vs. 14,52%; RR: 1,931 [1,163; 3,206];  $p = 0,0097$ ) deutlich erhöht. Ebenso zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Tirzepatid gegenüber Insulin lispro für sämtliche (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) bzw. mehrere (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) der zugrundeliegenden Domänen.

Patienten mit Diabetes mellitus haben gegenüber Patienten ohne Diabetes eine schlechtere Lebensqualität [5, 6]. Zudem weisen Patienten mit Diabetes ein erhöhtes Risiko für Depressions-bezogene Symptome auf, die wiederum die Lebensqualität negativ beeinflussen können [5]. Der Erhalt und die Wiederherstellung der Lebensqualität stellen daher laut NVL und Praxisleitlinien eines der Ziele der Diabetestherapie dar [7, 8].

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen die in der Studie SURPASS-6 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels SF-36 ergibt sich daher sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

## Sicherheit

### Jegliche unerwünschte Ereignisse

Auf Ebene der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeigte sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Das Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses konnte unter Tirzepatid mehr als halbiert werden (4,79% vs. 10,10%; RR: 0,475 [0,307; 0,733];  $p=0,0007$ ). Dies stellt im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher ein **erheblicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zeigte sich auf Ebene der Gesamtraten kein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro.

Demgegenüber ergab sich sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (5,65% vs. 2,74%; RR: 2,063 [1,148; 3,706];  $p=0,0187$ ) als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (7,52% vs. 0,81%; RR: 9,323 [1,211; 71,775];  $p=0,0106$ ) bezüglich UE, die zum Behandlungsabbruch führten, ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro. Die Behandlungsabbrüche waren bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Wesentlichen auf Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (20 von 33 Patienten mit Behandlungsabbruch im gepoolten Tirzepatid-Studienarm, darunter hauptsächlich nur kurz andauernde Übelkeit [9 von 33 Patienten mit Behandlungsabbruch] und Erbrechen [5 von 33 Patienten mit Behandlungsabbruch]) zurückzuführen. Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zeigten sich diesbezüglich keine Auffälligkeiten bei bestimmten SOC bzw. PT (siehe Anhang 4-G.2 und Anhang 4-H.2). Die doppelte Betrachtung von sowohl unerwünschten Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen als auch von UE, die zum Behandlungsabbruch führten, führt dabei einer Überschätzung von Schadensaspekten. Dies ist bei der Saldierung des Zusatznutzens entsprechend zu berücksichtigen. Ungeachtet dessen zeigten sich trotz der unter Tirzepatid gegenüber Insulin lispro häufigeren UE, die zum Behandlungsabbruch führten, keine Nachteile bei patientenberichteten Endpunkten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Vielmehr ergaben sich diesbzgl. statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro (siehe oben). Für den Endpunkt UE, die zum Behandlungsabbruch führten, ergibt sich sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **geringerer Nutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien*

Unter Tirzepatid zeigten sich gegenüber Insulin lispro sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich nicht schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL bzw.  $\leq 70$  mg/dL) und nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien. Das Risiko einer nicht schweren symptomatischen bestätigten Hypoglykämie war für Patienten unter Tirzepatid gegenüber Patienten unter Insulin lispro sowohl bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Blutzucker <54 mg/dL: 7,88% vs. 42,81%; RR: 0,184 [0,137; 0,247];  $p < 0,0001$  / Blutzucker  $\leq 70$  mg/dL 23,80% vs. 63,53%; RR: 0,375 [0,320; 0,439];  $p < 0,0001$ ) als auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Blutzucker <54 mg/dL: 8,27% vs. 44,35%; RR: 0,186 [0,102; 0,340];  $p < 0,0001$  / Blutzucker  $\leq 70$  mg/dL: 8,27% vs. 44,35%; RR: 0,186 [0,102; 0,340];  $p < 0,0001$ ) deutlich reduziert. Ebenso zeigten sich hinsichtlich nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (4,11% vs. 17,12%; RR: 0,240 [0,156; 0,369];  $p < 0,0001$ ) und bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (2,26% vs. 14,52%; RR: 0,155 [0,047; 0,515];  $p = 0,0004$ ). Das Risiko für nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien konnte somit, je nach Operationalisierung, unter Tirzepatid gegenüber Insulin lispro um bis zu 82% reduziert werden.

Weiterhin zeigten sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich schwerer Hypoglykämien (0,34% vs. 3,77%; RR: 0,091 [0,021; 0,385];  $p < 0,0001$ ) und nächtlicher schwerer Hypoglykämien (0,34% vs. 1,71%; RR: 0,200 [0,044; 0,909];  $p = 0,0376$ ). Das Risiko eine schwere Hypoglykämie zu erleiden, konnte mit Tirzepatid gegenüber Insulin lispro um bis zu 91% reduziert werden. Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zeigte sich bezüglich schwerer Hypoglykämien (0% vs. 2,42%) und nächtlicher schwerer Hypoglykämien (0% vs. 0,81%) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro.

Die Minimierung von Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien) der Diabetestherapie stellt eines der Ziele der Diabetestherapie dar [8]. Nachweislich haben Hypoglykämien einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit T2DM [9–12]. Die Angst vor Hypoglykämien beeinträchtigt das Sozialleben der Patienten und kann negative Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben [13]. 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 [14–16]. Schwere Hypoglykämien können außerdem zu muskuloskelettalen Verletzungen nach Krämpfen [17] führen und sind mit einem erhöhten Sturzrisiko [18, 19] sowie mit Angst und Depressionen [20] assoziiert.

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien stellen die in der Studie SURPASS-6 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 sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Weiterhin stellen die in der Studie SURPASS-6 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse bezüglich schwerer Hypoglykämien im Sinne der AM-NutzenV für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung eine gegenüber der zVT nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Endpunkte schwere Hypoglykämien und nächtliche schwere Hypoglykämien ergibt sich daher in der Gesamtsicht für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein **erheblicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

#### *Schwere anhaltende Hyperglykämien*

Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich schwerer anhaltender Hyperglykämien, die einer Rescue-Therapie bedurften (0,34% vs. 2,23%; RR: 0,154 [0,035; 0,679]; p=0,0070). Dies stellt im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Schwere anhaltende Hyperglykämien ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zeigte sich bezüglich schwerer anhaltender Hyperglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro (0,75% vs. 0,81%; RR: 0,932 [0,059; 14,745]; p>0,9999).

#### *(Schwere) Gastrointestinale Ereignisse*

Weiterhin zeigten sich, erwartungsgemäß aufgrund des Wirkmechanismus von Tirzepatid, statistisch signifikante Nachteile (3,08% vs. 0,34%; RR: 9,000 [2,098; 38,613]; p=0,0004) für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung gegenüber Insulin lispro hinsichtlich schwerer gastrointestinaler Ereignisse (AESI „Schwere gastrointestinale Ereignisse“). Entsprechende Warnhinweise können der Fachinformation von Tirzepatid entnommen werden [21]. Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (0,75% vs. 0,00%; RR: 2,798 [0,115; 68,040]; p>0,9999).

zwischen Tirzepatid gegenüber Insulin lispro hinsichtlich schwerer gastrointestinaler Ereignisse (AESI „Schwere gastrointestinale Ereignisse“).

Unter gastrointestinale Ereignisse fallen insbesondere die Ereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen (MedDRA Preferred Terms), die für die vorliegende Nutzenbewertung gesondert dargestellt wurden. Diesbezüglich ergaben sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich Diarrhö (13,70% vs. 2,57%; RR: 5,333 [3,110; 9,147];  $p < 0,0001$ ), Übelkeit (21,23% vs. 1,20%; RR: 17,714 [8,345; 37,604];  $p < 0,0001$ ) und Erbrechen (10,10% vs. 0,68%; RR: 14,750 [5,393; 40,342];  $p < 0,0001$ ) (jeweils alle Schweregrade; weitere Details zur Aufteilung nach Schweregraden siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.1). Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ergaben sich statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich Diarrhö (8,27% vs. 1,61%; RR: 5,128 [1,160; 22,676];  $p = 0,0203$ ) und Übelkeit (14,29% vs. 0,81%; RR: 17,714 [2,407; 130,362];  $p < 0,0001$ ) (jeweils alle Schweregrade; weitere Details zur Aufteilung nach Schweregraden siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.2).

Die im gepoolten Tirzepatid-Studienarm aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse waren überwiegend milden Schweregrads. Die gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse (MedDRA Preferred Terms Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) der gepoolten Tirzepatid-Studienarme bildeten sich bei 96,3% der Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wieder zurück (Übelkeit: 96,0%; Erbrechen: 94,9%; Diarrhö: 97,5%) und dauerten im Median 3 Tage an (Übelkeit: 4 Tage; Erbrechen: 2 Tage; Diarrhö: 4 Tage) bzw. bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bei allen Patienten wieder zurück (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö: 100%) und dauerten im Median 4 Tage an (Übelkeit: 3 Tage; Erbrechen: 2 Tage; Diarrhö: 4,5 Tage). Konsistent hierzu kann der Fachinformation entnommen werden, dass, basierend auf sieben abgeschlossenen Phase-III-Studien mit 5.119 Tirzepatid-Patienten, diese gastrointestinalen Reaktionen meist leicht oder moderat waren, häufiger während einer Dosissteigerung auftraten und mit der Zeit abnahmen [21]. Im EPAR werden die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse als von geringer Bedeutung angesehen, da sie meist nur vorübergehend auftreten und durch Dosisanpassung kontrolliert werden können [22]. 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. Vielmehr zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich aller erhobenen patientenberichteten Endpunkte zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro.

Für den Endpunkt gastrointestinale Ereignisse ergibt sich sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung 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 [8]) zeigten sich sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung keinerlei Auffälligkeiten. Dies war ebenso der Fall bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, für die die Studie SURPASS-6 allerdings weder bezüglich Patientenzahl noch Studiendauer gepowert war.

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]) [23].

### Fazit

Die unter Tirzepatid aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse rechtfertigen in der Gesamtsicht keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Kategorie der Nebenwirkungen, zumal diese nur vorübergehend auftraten und einem fortwährenden Vorteil hinsichtlich eines reduzierten Risikos für nicht schwere (sowohl für Patienten ohne als auch mit manifeste(r) kardiovaskuläre(r) Erkrankung) und schwere (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) Hypoglykämien gegenüber zu stellen sind. Insbesondere zu berücksichtigen sind zudem die statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.

Vor diesem Hintergrund stellen die in der Studie SURPASS-6 sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung 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 ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Teilanwendungsgebiet d1).

Ebenso ergibt sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Teilanwendungsgebiet d2).

## 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 T2DM 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 [21].

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



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

Teilanwendungsgebiet gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
<p><b><u>Teilanwendungsgebiet a1:</u></b>  <b>Insulin-naive</b> Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus <b>einem</b> blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<p><b>Patientenindividuelle Therapie</b> unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid);</li> <li>• Metformin + Sitagliptin,</li> <li>• Metformin + Empagliflozin,</li> <li>• Metformin + Liraglutid</li> </ul>
<p><b><u>Teilanwendungsgebiet a2:</u></b>  <b>Insulin-naive</b> Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus <b>einem</b> blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>• Metformin + Liraglutid oder</li> <li>• Metformin + Dapagliflozin</li> </ul>
<p><b><u>Teilanwendungsgebiet b1:</u></b>  <b>Insulin-naive</b> Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus <b>zwei</b> blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und <b>für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder</li> <li>• Metformin + Empagliflozin + Liraglutid</li> </ul>
<p><b><u>Teilanwendungsgebiet b2:</u></b>  <b>Insulin-naive</b> Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus <b>zwei</b> blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und <b>für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder</li> <li>• Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid</li> </ul>
<p><b><u>Teilanwendungsgebiet c1:</u></b>  <b>Insulin-naive</b> Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus <b>mindestens zwei</b> blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und <b>für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humaninsulin + Metformin</li> </ul>

Teilanwendungsgebiet gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
<p><b><u>Teilanwendungsgebiet c2:</u></b>  <b>Insulin-naive</b> Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus <b>mindestens zwei</b> blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und <b>für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>• Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder</li> <li>• Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</li> </ul>
<p><b><u>Teilanwendungsgebiet d1:</u></b>  <b>Insulin-erfahrene</b> Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die <b>mit ihrem bisherigen Insulinregime</b> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])</li> </ul>
<p><b><u>Teilanwendungsgebiet d2:</u></b>  <b>Insulin-erfahrene</b> Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die <b>mit ihrem bisherigen Insulinregime</b> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])</li> </ul>
<p>CT: Konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>	

Mit dem vorliegenden Dossier (Modul 4D) soll das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bestimmt werden, und zwar bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (*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 d1: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bei Insulin-erfahrenen erwachsenen Patienten mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (*Patientenpopulation*), basierend auf den Ergebnissen RCT (*Studientypen*), im Vergleich zur zVT „Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))“

(*Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

- Fragestellung d2: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bei Insulin-erfahrenen erwachsenen Patienten mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (*Patientenpopulation*), basierend auf den Ergebnissen RCT (*Studientypen*), im Vergleich zur zVT „Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. ICT)“ (*Vergleichstherapie*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Für das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet D wird die Studie SURPASS-6 (Tirzepatid + Insulin glargin +/- Metformin versus Insulin lispro + Insulin glargin +/- Metformin) herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2).

In die Studie SURPASS-6 wurden Patienten unabhängig vom Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung eingeschlossen. Somit enthält die Studie SURPASS-6 sowohl Patienten des Teilanwendungsgebiets d1 (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) als auch des Teilanwendungsgebiets d2 (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung). Entsprechend der diesbezüglichen Dokumentation in der Studie lag bei ca. 18% aller Patienten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (definiert als Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale zu Studienbeginn: 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) vor.

Daher erfolgt im Weiteren eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulation der Studie SURPASS-6, aufgeteilt in Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1, ca. 82% aller Patienten) und in Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2, ca. 18% aller Patienten). Die Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme der Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 erfolgt im Anhang 4-I.

Unbenommen hiervon konnte die Wirksamkeit und (kardiovaskuläre) Sicherheit von Tirzepatid bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko bzw. manifester kardiovaskulärer Erkrankung in der Studie SURPASS-4 (Tirzepatid + 1-3 OAD [Metformin/SGLT 2-Hemmer/Sulfonylharnstoff] vs. Insulin glargin + 1-3 OAD [Metformin/SGLT 2-Hemmer/Sulfonylharnstoff]) gezeigt werden (siehe Modul 4C bzw. [24]).

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]) [23].

Die kardiovaskuläre Überlegenheit von Tirzepatid wird derzeit zudem in der Studie SURPASS-CVOT (Tirzepatid versus Dulaglutid) [25] 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 4-5) sind wie folgt definiert und begründet:

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium			Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	d1	Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	A1: andere Patientenpopulation als E1.
		d2	Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	
Intervention	E2: Tirzepatid gemäß Fachinformation in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel).			A2: andere Intervention als E2.
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3:	d1	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierete Insulintherapie [ICT]) <sup>a</sup>	A3: andere Vergleichstherapie als E3.
		d2	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierete Insulintherapie [ICT]) <sup>a</sup>	
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.

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
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]. CT: Konventionelle Insulintherapie; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		

## Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung wurden gemäß Fragestellungen d1 bzw. d2 nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulationen Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne (Teilanwendungsgebiet d1) bzw. mit (Teilanwendungsgebiet d2) manifeste(r) kardiovaskuläre(r) Erkrankung umfasste, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben [1].

## Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Tirzepatid gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde [21].

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA benannte als zVT eine Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. ICT) für das vorliegende Teilanwendungsgebiet d1 bzw. eine Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. ICT) für das vorliegende Teilanwendungsgebiet d2 (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 [26].

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 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 [27]. Im vorliegenden Dossier wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

## Studiendauer

Entsprechend der Vorgabe des G-BA [28] und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [29] 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 4-5.

#### 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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/Studienergebnisdatenbanken 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 –ergebnissen<sup>1</sup>. 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 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.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

#### 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 4-5). 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

Die Basis sind Angaben der jeweiligen statistischen Analysepläne (SAP), der klinischen Studienprotokolle (CSP) und der Studienberichte (CSR) sowie weiterführende Analysen [30–32].

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 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 in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 als relevant identifizierte Studie SURPASS-6 (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-6 finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1. Die Patientencharakteristika zu Baseline wurden durch die nachfolgend gelisteten Merkmale beschrieben:

- Merkmale einer kardiovaskulären Erkrankung
- demografische Merkmale
  - Geschlecht
  - Alter bzw. Altersklasse
  - Körpergewicht
  - Körpergröße
  - Body Mass Index (BMI) bzw. BMI-Kategorie
  - Abstammung
  - Ethnie
  - Land
  - Geographische Region
  - OECD-Land
- krankheitsspezifische Merkmale
  - Dauer der Diabeteserkrankung
  - systolischer Blutdruck
  - diastolischer Blutdruck
  - Herzfrequenz
  - Metformin-Vorbehandlung
  - Nüchternserumglukose (Fasting Serum Glucose, FSG);
  - HbA<sub>1c</sub> bzw. HbA<sub>1c</sub>-Kategorie
  - UACR (Albumin-Kreatinin-Quotient) bzw. UACR-Kategorie (Makroalbuminurie, Mikroalbuminurie)
  - eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) bzw. eGFR-Kategorie
  - Durchführung einer Insulin-Optimierung
- 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 4-6). 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 4-6: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zielgröße Endpunkt – Messinstrument	SURPASS-6
<b>Mortalität</b>	
Gesamtmortalität	•
<b>Morbidität</b>	
HbA <sub>1c</sub> -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	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36	•
<b>Sicherheit</b>	
Jegliche UE (Gesamtraten UE nach Schweregrad <sup>a</sup> ; 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); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception (Fragebogen); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; 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 [33].

###### Validität

Die Erfassung dieses Endpunkts unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide anzusehen. In der Studie SURPASS-6 wurden Todesfälle zudem von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert.

###### Operationalisierung

Anzahl der Todesfälle zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 56 erfasst im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (Details siehe Tabelle 4-40).

#### 4.2.5.2.2.2 Morbidität

##### HbA<sub>1c</sub>-Wert

###### Patientenrelevanz

###### Die Bedeutung des HbA<sub>1c</sub>-Werts als Parameter für die Blutzuckereinstellung und als Therapieziel

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

In der NVL wird die „Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes durch die Kontrolle des HbA<sub>1c</sub>-Werts als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung“ als eines der wichtigsten

Therapieziele priorisiert auf der Basis des persönlichen Risikoprofils dargestellt [7]. Entsprechend sieht das DMP zu T2DM als ersten Punkt im Behandlungsplan vor, dass ein individueller HbA<sub>1c</sub>-Zielwert mit dem Patienten vereinbart und dokumentiert werden soll [34].

Die aktuelle EMA-Guideline (2018) beschreibt den HbA<sub>1c</sub>-Wert als das am weitesten akzeptierte Maß für die allgemeine, langfristige Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes. Eine Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes verringert das langfristige Risiko für die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen. Daher wird der HbA<sub>1c</sub>-Wert als ein geeigneter primärer Endpunkt angesehen, um die Wirksamkeit neuer Antidiabetika bzgl. der glykämischen Kontrolle zu demonstrieren [29].

Entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien [7, 35] dient der HbA<sub>1c</sub>-Wert der Bewertung des Therapieerfolgs, da bereits eine HbA<sub>1c</sub>-Reduktion um 1% die diabetes-assoziierten Risiken signifikant vermindern kann [36] (zur Bedeutung der Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes siehe folgende Abschnitte). Das BfArM sieht den medizinischen Nutzen von digitalen Gesundheitsanwendungen bereits bei einer HbA<sub>1c</sub>-Reduktion von 0,5%-Punkten [37].

Der G-BA bestätigt den prädiktiven Charakter des HbA<sub>1c</sub>-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.“ [38].

#### Die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts reduziert das Risiko für diabetesbezogene Folgekomplikationen

Der Zusammenhang zwischen der Reduktion der HbA<sub>1c</sub>-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.“ [35]. 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<sub>1c</sub> durchschnittlich 7%) mikrovaskuläre Endpunkte signifikant um relativ 25% im Vergleich zu weniger strenger Einstellung (HbA<sub>1c</sub> durchschnittlich 7,9%). Myokardinfarkte oder die Gesamtsterblichkeit wurden hingegen nicht verringert [39]. 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 [40]. 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 [41]. 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 [42].

Die UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) [39] bestätigte außerdem, dass eine intensive glykämische Kontrolle die Raten mikrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit T2DM und kurzer Diabetesdauer signifikant verringerte. Laut der UKPDS-35 könnte bereits durch eine 1%ige HbA<sub>1c</sub>-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% [36].

Weitere Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen HbA<sub>1c</sub>-Werten und mikro- bzw. makrovaskulären Folgekomplikationen:

- Im Rahmen eines systematischen Reviews wurde der Zusammenhang zwischen MACE und einer HbA<sub>1c</sub>-Reduktion bei Antidiabetika (Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer, GLP-1-Rezeptoragonisten, SGLT 2-Hemmer) im Vergleich zu Placebo auf der Basis von CVOT untersucht. Für die Analyse wurden 14 RCT mit 128.149 Patienten berücksichtigt. Die Reduktion der MACE korrelierte dabei signifikant mit der mittleren HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-Wert als einen geeigneten Surrogat-Endpunkt für kardiovaskuläre Ereignisse [43].
- Auch aktuelle Daten aus dem Versorgungsalltag bestätigen die Ergebnisse der UKPDS und untermauern die Patientenrelevanz des HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-Kontrolle (HbA<sub>1c</sub>-Wert <7%) und langfristigen Komplikationen bei Menschen mit T2DM bestätigt [44]. Die Analysen basierten auf den Daten der Optum Clinformatics® Data Mart (CDM) Datenbank für 2007 bis 2020. Die Aufrechterhaltung eines HbA<sub>1c</sub>-Wertes <7% über einen 5-Jahres-Zeitraum war im Vergleich zur Aufrechterhaltung eines HbA<sub>1c</sub>-Wertes  $\geq 7\%$  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<sub>1c</sub> <7,5%) und die anschließende glykämische Variabilität mit einer Veränderung des Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, definiert als Myokard-

infarkt (MI), Koronarintervention, Schlaganfall und Amputationen/Gliedmaßenrevaskularisationen) verbunden war. Eine frühzeitige (innerhalb von einem Jahr nach der Diagnose T2DM) und kontinuierliche Kontrolle des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (HbA<sub>1c</sub> <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 [45].

Weitere Studien und Meta-Analysen haben den Zusammenhang zwischen den HbA<sub>1c</sub>-Werten und dem Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikation des Diabetes mellitus bestätigt [46–49].

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 [50]. 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 [50].

Die Patientenrelevanz des HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-Kontrolle nicht mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert ist [51]. In dem zitierten IQWiG-Bericht zu Langwirksamen Insulinanaloga bei T2DM wurde für eine statistisch signifikant und relevant stärkere HbA<sub>1c</sub>-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 substanz eigenen Hypoglykämien verursachen.

#### Die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-Werte ihr Leben verändern würde [52]. 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<sub>1c</sub>-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%) [53].

### Fazit

Zusammenfassend ist der HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-Reduktion von 0,5%-Punkten.

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert dient auch der Bewertung des Therapieerfolgs: Wird der HbA<sub>1c</sub>-Zielwert nicht erreicht, soll die Therapiestrategie intensiviert und die antidiabetische Medikation geändert werden.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>-Wertes zwischen Baseline und Woche 52 (Details siehe Tabelle 4-43).

## **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 [8, 54]. Grundsätzlich führt Adipositas bis zu einem 20-fach erhöhten

Risiko, einen T2DM zu entwickeln [55]. 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 [56]. Die Gewichtszunahme beim bestehenden T2DM wird durch die erhöhte endogene Insulinsekretion im Rahmen der Insulinresistenz bzw. die ggfs. exogene Applikation des gewichtsfördernden Hormons gefordert [57].

*Ein erhöhtes Körpergewicht berhöht 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 [56, 58–62]. Dies umfasst u. a. Bluthochdruck, ischämische Herzkrankheiten, Schlaganfall und eine erhöhte Mortalität, unabhängig von einer Reihe bekannter Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA<sub>1c</sub>, Blutdruck, Medikamenteneinnahmeg [63]. In weiteren Studien war bei Menschen mit T2DM das Auftreten von Adipositas mit einer erhöhten Prävalenz von ischämischer Herzkrankheit verbunden [59]. 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 [60]. Sowohl die Prävalenz von Herzinsuffizienz als auch das Risiko einer diesbezüglichen Krankenhauseinweisung steigt bei höherem BMI an [64]. Des Weiteren ist Übergewicht/Adipositas mit einer erhöhten Gesamt mortalität assoziiert, dieser Effekt ist unabhängig von den anderen etablierten Risikofaktoren [56].

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 Gesamt mortalität assoziiert ist. So betrug bspw. das 5-Jahres-Sterberisiko für Menschen mit einem BMI von 30-<35 kg/m<sup>2</sup> bzw. 35-<40 kg/m<sup>2</sup> 9,4% bzw. 10,3% und war sogar bei Patienten mit einem BMI ≥40 kg/m<sup>2</sup> signifikant erhöht auf 13,6% [65].

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 [58]. Der beschriebene Zusammenhang zwischen einer Adipositas und mikrovaskulären Erkrankungen wie bspw. Nephropathie zeigt sich auch in weiteren Studien [60, 66].

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<sub>1c</sub>-Zielwerte mit einer höheren BMI-Klasse [59, 60, 66, 67].

#### 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 [68]. Zudem fühlen sich Menschen mit Adipositas durch eine negative Stigmatisierung nicht nur im Alltag, sondern auch bei Arztbesuchen beeinträchtigt [69–71].

#### 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 [61].

Der klinische Nutzen beginnt bereits bei einer Gewichtsreduktion im Bereich von 3 bis 5%, Gewichtsabnahmen in Höhe von >15% können sogar krankheitsmodifizierende Wirkungen haben [72] haben.

Hinsichtlich einer Verbesserung der Mortalität zeigten Williamson et al. [62], 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 [73].

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 [74].

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 [60].

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) [61, 75, 76]. 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 [77, 78].

Eine Gewichtsreduktion bei Menschen mit T2DM und Übergewicht bzw. Adipositas geht u. a. mit einer Reduktion des Risikos für bestimmte Krebserkrankungen einher [79]. 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 [80]. So waren 2012 ca. 5,7% aller weltweiten Krebserkrankungen durch die Risikofaktoren T2DM und Übergewicht bedingt [79, 80]. 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 [81].

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 [61] 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 [82, 83].

*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]) [71]. In einer japanischen Querschnittsstudie mit T2DM-Patienten korrelierte die HRQoL negativ mit dem BMI [84]. 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 [68]. Demgegenüber kann nicht nur eine wirksame T2DM-Behandlung, sondern auch eine gezielte und intensive Intervention zur Gewichtsreduktion die HRQoL verbessern [83, 85].

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 [86].

Eine gute Therapieadhärenz zählt zu den wichtigsten Zielen einer Diabetes-Behandlung [8]. Eine antidiabetische Therapie, die mit einer (frühen) Reduktion des Übergewichts bzw.

Adipositas bei Patienten mit T2DM einhergeht, ist mit einer höheren Adhärenz assoziiert [87] 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 [8]. Eine besondere Bedeutung wird den vaskulären Risikofaktoren zugeschrieben, für die individualisierte Therapieziele zu vereinbaren sind: Lebensstil, Blutdruck, Glukosestoffwechsel, Lipidstatus und Körpergewicht [8].

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 [61]. Daher sollte bei Übergewicht eine Gewichtsabnahme von mindestens 5% (bei BMI 27-35 kg/m<sup>2</sup>) bzw. 10% (bei BMI >35 kg/m<sup>2</sup>) angestrebt werden [8]. 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 [88].

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<sub>1c</sub>-Reduktion und die Senkung des kardiovaskulären Risikos als gleichbedeutende Ziele. Das Erreichen normgerechter HbA<sub>1c</sub>- 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 [8].

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 [89–91]. 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 [92].

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 [93]. 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 [94].

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“ [95].

### 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) [96]. Die Messung unterliegt keiner subjektiven Interpretation (kalibrierte elektronische Waage), weshalb der Endpunkt als valide anzusehen ist.

### Operationalisierung

Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 52 (Details siehe Tabelle 4-49).

## **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 [97].

Patienten mit Diabetes, die von einer Nierenschädigung betroffen sind, haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [97]. Laut NVL besteht daher eines der Ziele der Therapie des T2DM aus der Vermeidung von Folgeschäden, darunter auch der Erhalt der Nierenfunktion [7]. Mindestens einmal im Jahr sollten bei Menschen mit Diabetes die eGFR sowie die Albuminurie bestimmt werden [97].

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 zugrundeliegenden 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 zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 52 (Details siehe Tabelle 4-55)
- Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts bestehend aus (Details siehe Tabelle 4-55)
  - 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 EQ-5D VAS**

### Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand wurde anhand der EQ-5D VAS (European Quality of Life – 5 Dimensionen (Visuelle Analogskala)) gemessen. Der G-BA hat diesen bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen in der Indikation T2DM als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt [98, 99]. 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 [100, 101].

### 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) [102]. Der EQ-5D ist ein weit verbreitetes und für die hier betrachtete Indikation T2DM validiertes Instrument [103]. Für die Studie SURPASS-6 wurden die Fragebögen in die jeweilige Landessprache übersetzt und linguistisch validiert [31].

### Operationalisierung

Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben (Details siehe Tabelle 4-61).

## **Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL**

### Patientenrelevanz

Die deutliche Mehrheit der Patienten mit T2DM neigt zu Übergewicht bzw. Adipositas [104]. Die Reduktion des Körpergewichts ist somit eines der Ziele der Diabetesbehandlung, um das Risiko für makrovaskuläre Folgekomplikationen zu minimieren [7] (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 [7]. Ziel ist eine gesteigerte körperliche Fitness und damit eine Verbesserung der Lebensqualität [105]. 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 Dossievorlage (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 [106, 107]. 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 [106, 107]. 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 [106].

### Operationalisierung

Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL erreicht haben (Details siehe Tabelle 4-69).

## **Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP**

### Patientenrelevanz

Die deutliche Mehrheit der Patienten mit T2DM neigt zu Übergewicht bzw. Adipositas [104]. Auch hier ist eine Reduktion des Körpergewichts eines der Therapieziele, um das Risiko für makrovaskuläre Folgekomplikationen zu minimieren [7] (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 [7]. Mit ihr sollen die körperliche Fitness und deren Wahrnehmung verbessert sowie die Lebensqualität gesteigert werden [105]. Der Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung ist demnach als patientenrelevant anzusehen. Auf einer Skala mit transformierten Werten von 0 bis 100 gelten 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 [108]. 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 [108]. Der IW-SP-Fragebogen ist zuverlässig und validiert für Patienten mit T2DM und Adipositas [108]. 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 (Impact of Weight on Self-Perception) erreicht haben (Details siehe Tabelle 4-75).

## **4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### **SF-36**

#### Patientenrelevanz

Der G-BA empfiehlt zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bevorzugt den SF-36 als generischen Fragebogen [1]. Entsprechend wurde der SF-36 bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen in der Indikation T2DM als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA berücksichtigt [109, 110]. Gemäß G-BA Spruchpraxis bzw. basierend auf den empirischen Minima und Maxima aus einer Normstichprobe von 2009 gilt eine Veränderung des SF-36-Summenscores „Physischer Summenscore“ (Physical Component Score, PCS) in Höhe von mindestens 5 bzw. 9,7 Punkten und eine Veränderung des SF-36-Summenscores „Mentaler Summenscore“ (Mental Component Score, MCS) in Höhe von mindestens 5 bzw. 9,6 Punkten als klinisch relevant [4, 111]. Für die einzelnen Domänen gelten die folgenden Schwellenwerte als klinisch relevant: körperliche Funktionsfähigkeit:  $\geq 5,8$  Punkte, körperliche Rollenfunktion:  $\geq 5,3$  Punkte, körperlicher Schmerz:  $\geq 5,9$  Punkte, allgemeine Gesundheitswahrnehmung:  $\geq 6,6$  Punkte, Vitalität:  $\geq 6,5$  Punkte, soziale Funktions-

fähigkeit:  $\geq 5,9$  Punkte, emotionale Rollenfunktion:  $\geq 6,9$  Punkte, psychisches Wohlbefinden:  $\geq 7,4$  Punkte [4].

### Validität

Der SF-36 (Version 2, Akutversion, 1 Woche Recallzeit) ist ein generischer, von Patienten ausgefüllter Fragebogen. Es werden mit 36 Fragen die folgenden Domänen bewertet, welche wiederum in 2 Summenscores (PCS, MCS) zusammengefasst werden [112–115]:

- PCS
  - Körperliche Funktionsfähigkeit
  - Körperliche Rollenfunktion
  - Körperliche Schmerzen
  - Allgemeiner Gesundheitszustand
- MCS
  - Vitalität
  - Soziale Funktionsfähigkeit
  - Emotionale Rollenfunktion
  - Mentaler Gesundheitszustand

Ein höherer Wert stellt einen besseren physischen oder mentalen Gesundheitsstatus dar [112]. Der SF-36 ist in der Indikation T2DM validiert [116]. In der Studie SURPASS-6 wurden die Fragebögen in die jeweilige lokale Sprache übersetzt und linguistisch validiert [31].

### Operationalisierung

Anteil der Patienten, die eine

- Verbesserung um mindestens 5 bzw. 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS
- Verbesserung um mindestens 5 bzw. 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS

erreicht haben (Details siehe Tabelle 4-81).



#### 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<sub>1c</sub>-Wertes vereinbart werden [7]. 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 [117]. 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 [118]. Nachweislich haben Hypoglykämien einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit T2DM [9–12]. Bei der Minderung der Lebensqualität spielen Häufigkeit und Schwere der Hypoglykämien eine Rolle [9, 11–13]. Die Angst vor Hypoglykämien beeinträchtigt das Sozialleben der Patienten und kann negative Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben [13]. 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 [119]. 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 [14–16]. Schwere Hypoglykämien können außerdem zu muskuloskelettalen Verletzungen nach Krämpfen [17] führen und sind mit einem erhöhten Sturzrisiko [18, 19] sowie mit Angst und Depressionen [20] assoziiert.

Neben Hypoglykämien und werden in der Fachinformation von Tirzepatid gastrointestinale Ereignisse, akute Pankreatitis und diabetische Retinopathie als besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung genannt [21].

Die Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit einer erhöhten Rate gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse assoziiert sein [7, 8]. Zudem wurden von Zulassungsbehörden Bedenken hinsichtlich eines erhöhten Risikos für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis geäußert, wobei der diesbezügliche Mechanismus noch ungeklärt ist [120]. In verschiedenen Meta-Analysen konnte ein tatsächlich erhöhtes Pankreatitis-Risiko unter einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten allerdings nicht bestätigt werden [121–123]. 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 [124–128].

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 Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte, Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie, 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 und Amputation / periphere Revaskularisation.

### 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 [31]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Hypoglykämien entsprechend der Hinweise in der G-BA Beratung [129] bzw. Spruchpraxis des G-BA [98] operationalisiert (siehe Tabelle 4-97).

In der Studie SURPASS-6 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 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 4-91):

#### Unerwünschte Ereignisse

- Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, welches in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation auftrat, unabhängig davon, ob es als im Zusammenhang mit der Studienmedikation betrachtet wurde. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung (neu auftretend oder sich verschlechternd) sein, das bzw. die in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation auftrat.
- Ereignisse, die nicht als unerwünschtes Ereignis zählen:
  - Klinisch bedeutsame abnormale Laborwerte oder andere abnormale Sicherheitsbewertungen, die mit der zugrunde liegenden Erkrankung assoziiert waren, es sei denn, der Prüfarzt stuft das Ereignis als schwerer, als unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten zu erwarten war, ein.
  - Die untersuchte Erkrankung oder eine erwartete Progression, Zeichen oder Symptome derselben, es sei denn, das Ereignis war schwerer, als unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten zu erwarten war.
  - Medizinische oder operative Eingriffe (z. B. Endoskopie oder Appendektomie). Der Zustand, der zu diesem Eingriff geführt hat, galt als unerwünschtes Ereignis.
  - Situationen, bei denen kein unerwünschtes medizinisches Ereignis auftrat, Aufnahmen aus sozialen/praktischen Gründen in ein Krankenhaus
  - Zu erwartende tägliche Fluktuationen von Vorerkrankungen, der zugrundeliegenden Erkrankung oder von Erkrankungen, die zu Beginn der Studie entdeckt wurden, sich aber nicht verschlechtern.
- 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 im Anhang 4-G.5 (Teilanwendungsgebiet d1) und Anhang 4-H.5 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt.
- Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads sowie schwere unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term werden im Anhang 4-G.2 (Teilanwendungsgebiet d1) und Anhang 4-H.2 (Teilanwendungsgebiet d2) 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;
  - andere Situationen: Es sollte nach medizinischem oder wissenschaftlichem Ermessen entschieden werden, ob die Meldung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in anderen Situationen angemessen war, z. B. bei wichtigen medizinischen Ereignissen, 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 (z. B. invasiver oder maligner Tumor, intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause gegen allergischen Bronchospasmus, Blutbildungsstörungen oder Krämpfe, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term werden im Anhang 4-G.2 (Teilanwendungsgebiet d1) und Anhang 4-H.2 (Teilanwendungsgebiet d2) 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 in Anhang 4-G.2 (Teilanwendungsgebiet d1) und Anhang 4-H.2 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt.

**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** (Details siehe Tabelle 4-97); 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
- 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 [7]. 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 [33]:

- 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

Alle Analysen erfolgten getrennt innerhalb der beiden Teilanwendungsgebiete d1 (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) und d2 (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).

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 4-14.

Alle Endpunkte werden jeweils für einen Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme versus Insulin lispro ausgewertet.

Für Tirzepatid stellen gemäß Fachinformation [21] und EMA [22] 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 [3, 4]. Die Ergebnisse für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-G.6 (Teilanwendungsgebiet d1) sowie Anhang 4-H.6 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt.

### **Stratifizierungsfaktoren als Bestandteil der statistischen Modelle**

In der Gesamtstudie waren die folgenden (Stratifizierungs-)variablen Bestandteil der statistischen Modelle: Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$  oder  $> 8,5\%$  [69 mmol/mol]), Einnahme von Metformin zu Baseline (ja/nein).

In allen statistischen Modellen für die Analyse des HbA<sub>1c</sub> wurde der Stratifizierungsfaktor HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$  oder  $> 8,5\%$ ) durch den kontinuierlichen HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline ersetzt.

### **Kontinuierliche Endpunkte**

#### HbA<sub>1c</sub>-Wert/Körpergewicht

Um alle Messzeitpunkte zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung mittels MMRM (Mixed-Model Repeated Measure) mit der Restricted Maximum Likelihood (REML)-Methode. Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung\*Visite, sowie die Stratifizierungsfaktoren wurden als feste Effekte, der Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen.

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 dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall (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, SF-36

Die Auswertung erfolgte analog zum Studienbericht mittels ANCOVA (Analysis of Covariance, Kovarianzanalyse), wobei fehlende Werte per Fortschreibung des letzten Wertes post-Baseline (LOCF, Last Observation Carried Forward) ersetzt wurden. Das Modell zum

Behandlungsunterschied enthielt die Variablen Behandlung, sowie die Stratifizierungsvariablen als fixe Effekte und den Wert zu Baseline als Kovariate.

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 dazugehörigem 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**

Dichotome Endpunkte wurden mit beobachteten Häufigkeiten und Anteilen beschrieben. Zusätzlich wurden mit den unten beschriebenen Modellen das Relative Risiko (RR), OR (jeweils Tirzepatid gegenüber Vergleichstherapie) und Risikodifferenz (RD; Tirzepatid minus Vergleichstherapie bezogen auf die Anteile der Patienten mit Ereignis) inkl. jeweiliger 95%-KI ausgewertet.

#### **HbA<sub>1c</sub>-Wert (Teilanwendungsgebiet d1)**

Das RR, zugehöriges Konfidenzintervall (KI) und p-Wert wurden mittels Log-Binomiale Regression berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblemen enthielt das finale Modell außer der Behandlung nur den Stratifizierungsfaktor Einnahme von Metformin zu Baseline. Das OR, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert wurden mittels logistischer Regression berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblemen enthielt das finale Modell die Variablen Behandlung und den Stratifizierungsfaktor Einnahme von Metformin zu Baseline als feste Effekte, sowie den Wert zu Baseline als Kovariate. Die RD, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert wurden mittels linearer Regression berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblemen enthielt das finale Modell außer der Behandlung nur den Stratifizierungsfaktor Einnahme von Metformin zu Baseline. Es wurden nur Patienten mit mindestens einem vorhandenen Post-Baselinewert der Respondervariable eingeschlossen. Alle Analysen wurden für jeden Zeitpunkt separat durchgeführt und basierten auf beobachteten Werten.

#### **Körpergewicht (Teilanwendungsgebiet d1)**

Es kamen dieselben Analysemodelle wie oben beschrieben zum Einsatz. Für die Analyse des Endpunkts ‚Körpergewichtsreduktion um mindestens 5%‘ enthielt nur das OR-Modell alle Faktoren (Gewicht zu Baseline, Behandlung, alle 3 Stratifizierungsfaktoren). Die Modelle für RR und RD enthielten aufgrund von Konvergenzproblemen nur die Faktoren Behandlung und Gewicht zu Baseline). Die Analysen der anderen beiden dichotomen Endpunkte zum Körpergewicht wurden aufgrund von Konvergenzproblemen unadjustiert durchgeführt, d. h. basierend auf einfachen Vierfeldertafeln. Der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels exaktem Test nach Fisher berechnet (2-seitiger Test;  $\alpha=5\%$ ).



HbA<sub>1c</sub>-Wert/Körpergewicht (Teilanwendungsgebiet d2)

Aufgrund von Konvergenzproblemen wurden alle Schätzer (RR, OR, RD) unadjustiert berechnet, d. h. basierend auf einfachen Vierfeldertafeln. Der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels exaktem Test nach Fisher berechnet (2-seitiger Test;  $\alpha=5\%$ ).

APPADL, IW-SP, SF-36 Domänen (Teilanwendungsgebiet d1)

Das Relative Risiko, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert wurden mittels Log-Binomialer Regression berechnet. Das OR, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert wurden mittels logistischer Regression berechnet. Die Risikodifferenz, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert wurden mittels linearer Regression berechnet. Alle Modelle enthielten die festen Effekte Behandlung und die drei Stratifizierungsfaktoren. 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.

EQ-5D VAS, SF-36 MCS, SF-36 PCS (beide Teilanwendungsgebiete), SF-36 Domänen, APPADL, IW-SP (Teilanwendungsgebiet d2)

Aufgrund von Konvergenzproblemen der ursprünglich geplanten Modelle wurden alle Schätzer (RR, OR, RD) unadjustiert berechnet, d. h. basierend auf einfachen Vierfeldertafeln. Der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels exaktem Test nach Fisher berechnet (2-seitiger Test;  $\alpha=5\%$ ). 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.

Sicherheit

Die Endpunkte hinsichtlich Sicherheit wurden zum Zeitpunkt Woche 56 (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) inkl. jeweiliger 95%-KI dargestellt. Alle drei Schätzer wurden unadjustiert berechnet, basierend auf einfachen Vierfeldertafeln.

Der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels exaktem Test nach Fisher berechnet (2-seitiger Test;  $\alpha=5\%$ ). Ggf. wurde eine Nullzellenkorrektur nach Haldane-Anscombe vorgenommen (Addition von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit).

### **Ereigniszeitanalysen**

Entsprechende Endpunkte wurden analog zum Studienbericht mittels einer Cox-Proportional-Hazard Regressionsanalyse mit Behandlung als festem Effekt ausgewertet. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das HR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert berichtet. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt zensiert, an dem ihre Studienteilnahme endete. Falls die Gesamtzahl der Ereignisse weniger als 10 betrug wurde kein HR berechnet, und die Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen mittels exaktem Test nach Fisher durchgeführt (2-seitiger Test;  $\alpha=5\%$ ).

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 zu eGFR wurden mittels MMRM durchgeführt, mit den festen Faktoren Behandlung, HbA<sub>1c</sub> zu Baseline ( $\leq 8,5\%$  /  $> 8,5\%$ ), eGFR zu Baseline als Kovariate, sowie einem „random intercept and time within subjects“. Ebenso enthalten ist der Term Zeit\*Behandlung. Hierbei wurde die genaue Anzahl der Tage 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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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

---

<sup>5</sup> 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.

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 verwendet<sup>6</sup> 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 Heterogenität<sup>7,5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.*

Für den primären Endpunkt der Studie SURPASS-6 (Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes) wurde im Studienbericht eine Sensitivitätsanalyse mit einer alternativen Ersetzungsmethode für fehlende Daten vorgenommen. Die Sensitivitätsanalyse ergab zur Hauptanalyse konsistente Ergebnisse mit signifikanten Reduktionen des HbA<sub>1c</sub>-Wertes sowohl für die einzelnen als auch für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme [30].

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme als primäre Auswertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3). Die Ergebnisse für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-G.6 (Teilanwendungsgebiet d1) sowie Anhang 4-H.6 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt und sind in der Gesamtsicht konsistent zu den Ergebnissen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme.

#### **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**

Alle Analysen erfolgten getrennt innerhalb der beiden Teilanwendungsgebiete d1 (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) und d2 (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).

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“ und „Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP“ im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bisher nicht berücksichtigt wurden [98, 130], werden für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Gemäß G-BA-Sprachpraxis [3, 4] sowie im Sinne der gleichermaßen als Erhaltungsdosierungen empfohlenen Einzeldosierungen von Tirzepatid [21, 22] 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 vs. ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Vereinigte Staaten von Amerika vs. Lateinamerika vs. Europa einschließlich Russland und Türkei)
- HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (≤8,5% vs. >8,5%)
- Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja vs. nein)
- Diabetesdauer (≤10 Jahre vs. >10 Jahre)
- Bedarf einer Insulinoptimierung (Gruppe 1A vs. Gruppe 1B und 2) während der Insulin-Optimierungsphase (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).
- BMI zu Baseline (<30 kg/m<sup>2</sup> vs. ≥30-<35 kg/m<sup>2</sup> vs. ≥35 kg/m<sup>2</sup>)
- Nierenfunktion (eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- OECD-Land<sup>8</sup> (ja vs. nein)
- Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn (ja vs. 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/m<sup>2</sup> durchgeführt. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind ergänzend in Anhang 4-G.4 (Teilanwendungsgebiet d1) und Anhang 4-H.4 (Teilanwendungsgebiet d2) 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 [131].

Der Trennpunkt 8,5% für das Merkmal HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline entspricht der Obergrenze des diesbezüglichen Zielkorridors in den einschlägigen Leitlinien [7, 8] und war Stratifizierungsfaktor der Studie SURPASS-6 [31].

---

<sup>8</sup> OECD-Länder waren Belgien, Griechenland, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn, Italien, Mexiko, Slowakei, Spanien, Türkei and Vereinigte Staaten von Amerika. Keine OECD-Länder waren Argentinien, Brasilien, Rumänien and Russland.

Die Trennpunkte 30 und 35 kg/m<sup>2</sup> für das Merkmal BMI zu Baseline entsprechen den Grenzen zur Einteilung in einzelne Adipositas-Grade der WHO [132].

Der Trennpunkt 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> für das Merkmal Nierenfunktion entspricht dem Grenzwert zur Einteilung einer Nierenfunktionsstörung in die Grade „mild“ und „moderat“ gemäß KDIGO-Leitlinie [133].

Der Trennpunkt 10 Jahre für das Merkmal Diabetesdauer begründet sich in einem ab dieser Diabetesdauer deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Schlaganfall [134]) und Gesamtmortalität [135].

Die oben genannten Subgruppenmerkmale waren prädefiniert [31, 32], mit Ausnahme der Subgruppenmerkmale „OECD-Land“ und „Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn“, sowie des Trennpunkts 40 kg/m<sup>2</sup> für das Merkmal „BMI zu Baseline“. Das Subgruppenmerkmal „OECD-Land“ wurde zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext herangezogen und damit auf das Vorgehen des IQWiG in den Leitliniensynopsen für das DMP Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 [136, 137] abgestellt. Das Subgruppenmerkmal „Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn“ wird als zusätzliche Auswertung im Studienbericht dargestellt, war also nicht prädefiniert im Sinne einer Nennung im Studienprotokoll oder SAP.

Die folgenden Subgruppenvariablen waren in der Studie SURPASS-6 für ausgewählte Endpunkte ebenfalls prädefiniert [31, 32], blieben aber aus den nachfolgend genannten Gründen unberücksichtigt:

- Alter zu Baseline (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre): Überschneidung mit der o.g. Subgruppenvariable Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Abstammung, Ethnie: Statt dem Merkmal Abstammung wurde das Merkmal OECD-Land (ja vs. nein) ausgewertet, da es für die Nutzenbewertung und den deutschen Versorgungskontext als relevanter angesehen wird (siehe oben).
- BMI zu Baseline (<27 kg/m<sup>2</sup> vs. ≥27 kg/m<sup>2</sup>): Überschneidung mit der o.g. Subgruppenvariable BMI zu Baseline (<30 kg/m<sup>2</sup> vs. ≥30-<35 kg/m<sup>2</sup> vs. ≥35 kg/m<sup>2</sup>). Zudem wurde für die vorliegende Nutzenbewertung die herangezogene Unterteilung (30 bzw. 35 kg/m<sup>2</sup>) für Subgruppenanalysen im Dossier als relevanter erachtet.
- Diabetesdauer (<Median vs. ≥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.

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 bzw. die Teilpopulation (d1 bzw. d2) statistisch signifikant ist. Zu UE von besonderem Interesse sowie zu UE-Gesamtraten werden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation bzw. gesamten Teilpopulation 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 275 Subgruppenanalysen bzw. Interaktionstests für Teilanwendungsgebiet d1 und 187 für Teilanwendungsgebiet d2 durchgeführt. Das heißt es sind ca. 14 potenziell falsch-positive Interaktionen für Teilanwendungsgebiet d1 und ca. 9 für Teilanwendungsgebiet d2 zu erwarten. Tatsächlich ergaben sich 17 signifikante Interaktionen für Teilanwendungsgebiet d1 und 10 für Teilanwendungsgebiet d2. Damit liegt die Anzahl der Interaktionen im Bereich dessen, was diesbezüglich allein aus Zufall zu erwarten gewesen ist. Zudem wurden die Ergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion hinsichtlich einer etwaigen medizinischen Rationale geprüft. Diesbezüglich ergaben sich keine relevanten Hinweise (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11.1.4 [Teilanwendungsgebiet d1] und 4.3.1.3.11.2.4 [Teilanwendungsgebiet d2]). Daher werden die Ergebnisse der gesamten Teilanwendungsgebiete d1 und d2 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.



#### **4.2.5.5.3 Statistische Methoden**

##### **Kontinuierliche Endpunkte**

###### HbA<sub>1c</sub>-Wert/Körpergewicht

Das MMRM der Hauptanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) wurde um die Faktoren Subgruppe, Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, Interaktion zwischen Subgruppe und Visite und 3er-Interaktion zwischen Subgruppe, Behandlung und Visite erweitert. Als Interaktions p-Wert wurde die Interaktion aus Behandlung und Subgruppe aus dem MMRM verwendet.

Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden mittels separaten MMRM pro Subgruppe analog zur Hauptanalyse ermittelt.

##### **Dichotome Endpunkte**

###### EQ-5D VAS, SF-36, Sicherheit

Dichotome Endpunkte für EQ-5D VAS, SF-36 MCS und SF-36 PCS, sowie 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 MMRM 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 für Behandlung und Subgruppe, Zeit und Subgruppe, sowie die 3er Interaktion Behandlung und Zeit und Subgruppe. Als Interaktions p-Wert wurde die Interaktion aus Behandlung und Subgruppe aus dem MMRM 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 darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> 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)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> 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 ist<sup>13</sup>.

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).

---

<sup>9</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> 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<sup>14, 15, 16</sup>

*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 für die vorliegenden Teilanwendungsgebiete d1 und d2 bereits eine direkt vergleichende Studie zu Tirzepatid versus der zVT eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5), wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

---

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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

<sup>16</sup> 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*

.

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer <sup>a</sup> ggf. Datenschnitt	Therapiearme <sup>b</sup>
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 2,5 mg</li> <li>• Tirzepatid 5,0 mg</li> <li>• Tirzepatid 8,0 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> Teil B (gesunde Patienten): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 0,5 mg</li> <li>• Tirzepatid 1,5 mg</li> <li>• Tirzepatid 4,5 mg</li> <li>• Tirzepatid 5 mg / 5 mg / 8 mg / 10 mg</li> <li>• Placebo</li> <li>• Dulaglutid 1,5 mg q. wk.</li> </ul> Teil C (Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 5 mg</li> <li>• Tirzepatid 5 mg / 5 mg / 10 mg / 10 mg</li> <li>• Tirzepatid 5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg</li> <li>• Tirzepatid 0,5 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-MC-GPGT	nein	ja	abgeschlossen	28 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 15 mg</li> <li>• Semaglutid 1 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-JE-GPGC	nein	ja	abgeschlossen	8 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg</li> <li>• Tirzepatid 5 mg / 10 mg / 15 mg</li> <li>• Tirzepatid 5 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-MC-GPGB	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 1 mg</li> <li>• Tirzepatid 5 mg</li> </ul>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer <sup>a</sup> ggf. Datenschnitt	Therapiearme <sup>b</sup>
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 10 mg</li> <li>• Tirzepatid 15 mg</li> <li>• Dulaglutid 1,5 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-MC-GPGF	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 4 mg / 8 mg / 12 mg</li> <li>• Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg</li> <li>• Tirzepatid 2,5 mg / 7,5 mg / 15 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-JE-GPGO	nein	ja	abgeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-10 Wochen Washout</li> <li>• 52 Wochen Behandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid</li> <li>• Dulaglutid 0,75 mg q.wk.</li> </ul>
I8F-JE-GPGP	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid</li> </ul>
I8F-MC-GPHG	nein	ja	abgeschlossen	2x 12 Wochen (Crossover)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-MC-GPHT	nein	ja	abgeschlossen	16 bzw. 24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg</li> <li>• Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 12,5 mg / 15 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-MC-GPGN	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert, ca. max. 54 Monate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid</li> <li>• Dulaglutid</li> </ul>
I8F-MC-GPHR	nein	ja	laufend	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-MC-GPHL (SURMOUNT-2)	nein <sup>e</sup>	ja	abgeschlossen	72 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 10 mg</li> <li>• Tirzepatid 15 mg</li> </ul>



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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer <sup>a</sup> ggf. Datenschnitt	Therapiearme <sup>b</sup>
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-MC-GPIH	nein	ja	laufend	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 15 mg)</li> <li>• Dulaglutid (maximal tolerierte Dosis bis 4,5 mg)</li> </ul>
I8F-MC-GPID	nein	ja	laufend	52-120 Wochen <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 15 mg)</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-MC-GPIG	nein	ja	laufend	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 10 oder 15 mg)</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-MC-GPHE	nein	ja	laufend	208 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 15 mg)</li> <li>• Blutzuckersenkende Therapie</li> </ul>
I8F-MC-GPGG	nein	ja	abgeschlossen	Einzeldosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 5 mg (in unterschiedlichen Teilpopulationen)</li> </ul>
I8F-MC-GPIM	nein	ja	laufend	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid</li> <li>• Placebo</li> </ul>
I8F-MC-GPIU	nein	ja	laufend	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid</li> <li>• Placebo</li> </ul>
NCT05708859 22915-01	nein	nein <sup>f</sup>	laufend	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid 15 mg + Standardtherapie</li> <li>• Placebo + Standardtherapie</li> </ul>

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.

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).

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer <sup>a</sup> ggf. Datenschnitt	Therapiearme <sup>b</sup>
<p>d: Die Studie wird ca. 52 Wochen nach Randomisierung des letzten Patienten fortgesetzt. Je nach Dauer des Rekrutierung kann die individuelle Studienteilnahme bis zu 120 Wochen betragen.</p> <p>e: Die vorliegende Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet T2DM betreffend.</p> <p>f: Für die Studie hat Lilly sowohl Tirzepatid als auch Placebo bereitgestellt.</p> <p>mg: Milligramm; q.d.: 1x täglich; q.wk.: 1x wöchentlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; SU: Sulfonylharnstoff; t.i.d.: 3x täglich; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 hat den Stand 05.09.2023.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie<sup>a</sup></b>
I8F-MC-GPGK (SURPASS-1)	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPGL (SURPASS-2)	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPGH (SURPASS-3)	A2, Intervention nicht erfüllt
I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPGI (SURPASS-5)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPHO (SURPASS-AP-Combo)	A1, Patientenpopulation 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)	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPIH	A2, Intervention 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	A8, Studienstatus nicht erfüllt

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie <sup>a</sup>
I8F-MC-GPIU	A8, Studienstatus nicht erfüllt
NCT05708859 22915-01	A8, Studienstatus nicht erfüllt
a: Bei Vorliegen mehrerer Ausschlussgründe wurde jeweils nur eine Begründung für die Nichtberücksichtigung der jeweiligen Studie aufgeführt. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 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.*

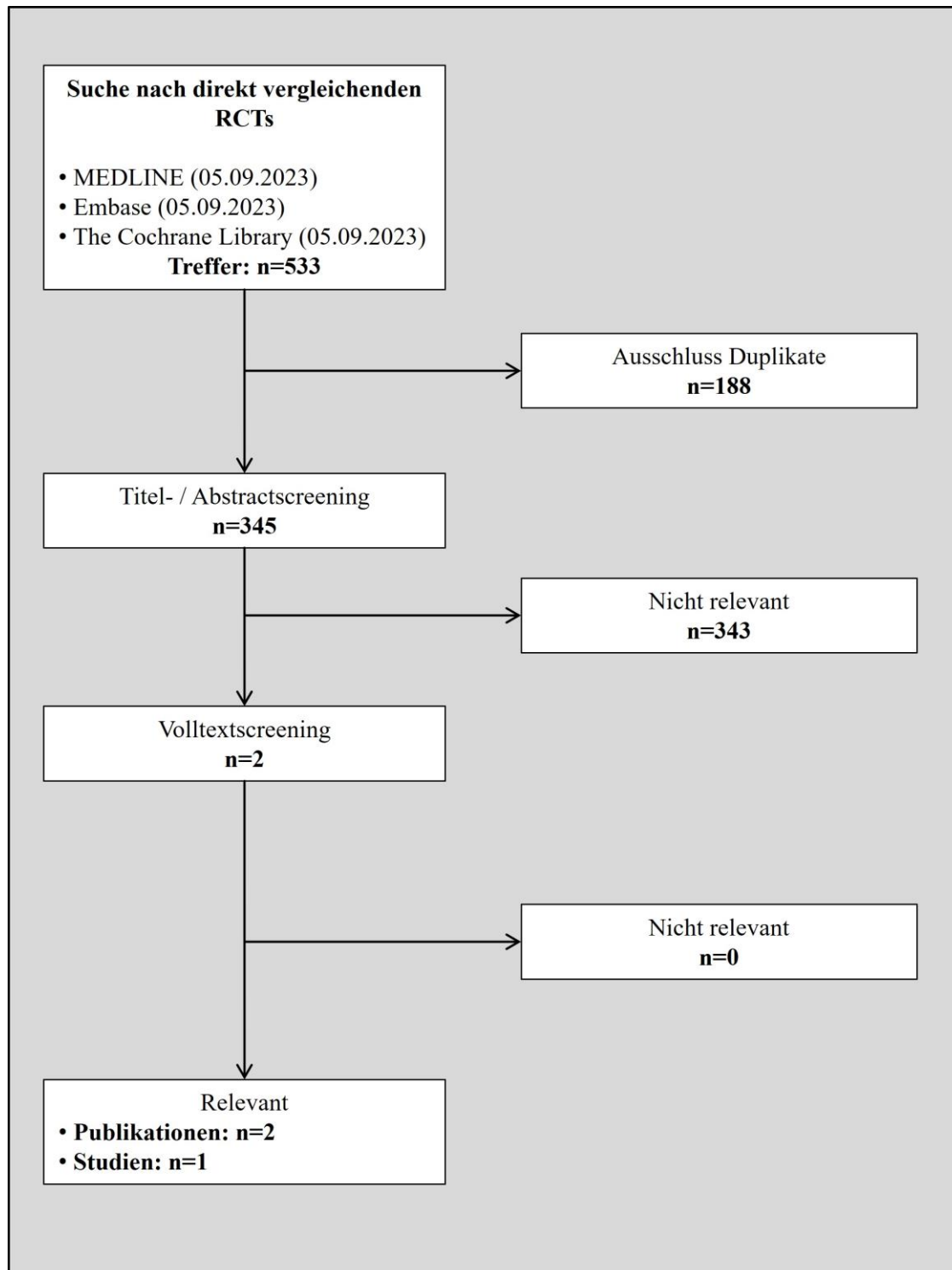


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-7) 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 4-9: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)	clinicaltrials.gov: NCT04537923 [138] EudraCT: 2020-000284-23 [139] ICTRP WHO: NCT04537923 [140]; EUCTR2020-000284-23 [141]	ja	ja <sup>b</sup>	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 Studie; WHO: World Health Organization</p>				

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-9 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 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	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-GPHD (SURPASS-6)	keine	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 4-10: 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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiete d1 und d2</b>						
I8F-MC-GPHD (SURPASS-6) <sup>f</sup>	nein	ja	nein	ja [30]	ja [138–141]	ja [138, 141] <sup>e</sup>
<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-6 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.*

In der nachfolgenden Tabelle 4-12 werden allgemeine Charakteristika der Studie SURPASS-6 dargestellt.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SURPASS-6	RCT, Phase-III, offen <sup>a</sup> , parallel	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM trotz Behandlung mit Insulin glargin (U100) +/- Metformin <u>HbA<sub>1c</sub>-Wert</u> ≥7,5% und ≤11% zu Visite 1 und ≥7,5% und ≤11% zu Visite 5 (Prä- Randomisierung), für die Patienten, die eine Insulin glargin (U100) Optimierung benötigten (Gruppe 1B und Gruppe 2) <sup>b</sup>	Tirzepatid 5 mg/Woche + Insulin glargin (U100) +/- Metformin (n=243)  Tirzepatid 10 mg/Woche + Insulin glargin (U100) +/- Metformin (n=238)  Tirzepatid 15 mg/Woche + Insulin glargin (U100) +/- Metformin (n=236)  Insulin lispro (U100) + Insulin glargin (U100) +/- Metformin (n=711)  Für diesbezügliche Angaben betreffend die Teilanwendungsgebiet d1 und d2 siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.	<b>Screening- und (ggf.) Insulin- Optimierungs-Phase:</b> ▪ ungefähr 12-wöchige Screening- und Insulin- Optimierungs- phase für Patienten, die eine Insulin glargin (U100)- Optimierung benötigten ▪ ungefähr 5-wöchige Screening-Phase für Patienten, die keine Insulin glargin (U100)- Optimierung benötigten  <b>Behandlungsphase<sup>c</sup>:</b> 52 Wochen	<b>15 Länder mit 135 Studien- zentren:</b> Argentinien, Belgien, Brasilien, Tschechische Republik, Deutschland, Spanien, Griechenland, Ungarn, Italien, Mexiko, Rumänien, Russland, Slowakei, Türkei, Vereinigte Staaten  <b>Zeitraum der Durchführung:</b> 19.10.2020 (erster Patient, erste Visite) bis 01.11.2022 (letzter Patient, letzte Visite)	<b>Primärer Endpunkt:</b> Durchschnittliche Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zum Ausgangswert nach 52 Wochen <b>Sekundäre Endpunkte</b> HbA <sub>1c</sub> -Wert, Körpergewicht, SF-36, EQ-5D, APPADL, IW-SP, Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
			Randomisierungsverhältnis 1:1:1:3	<b>Safety</b> <b>Follow-up-Phase:</b> 4 Wochen		
<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: Basierend auf der Entscheidung des Prüfarztes wurden die Patienten zu Visite 2 in verschiedene Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 [vorbehandelt mit Insulin glargin-Insulinregime (U100) vor dem Schlafengehen ± Metformin (≥1500 mg/Tag)]; Gruppe 2 [vorbehandelt mit einem anderen Insulinregime als Insulin glargin (U100) vor dem Schlafengehen ± Metformin (≥1500 mg/Tag) oder Absetzen von SU und/oder DPP-4-Hemmern erforderlich]). Patienten der Gruppe 1 wurden, nachdem sie ihre Behandlung mit der aktuellen Dosierung von Insulin glargin (U100) ± Metformin (≥1500 mg/Tag) zwischen Visite 2 und 3 fortgesetzt hatten, zu Visite 3 – je nach Optimierungsbedarfs ihres bestehenden Insulinregimes – der Gruppe 1A (keine Optimierung benötigt) oder der Gruppe 1B (Optimierung benötigt) zugeteilt. Patienten der Gruppe 2 benötigten ebenso eine Insulin glargin (U100)-Optimierung.</p> <p>c: Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung wurde nicht mehr zwischen den Gruppen 1A, 1B oder 2 unterschieden.</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; IW-SP: Impact of Weight on Self Perception (Fragebogen); mg: Milligramm; n: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SU: Sulfonylharnstoff; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>						

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

In der nachfolgenden Tabelle 4-13 werden die Interventionen der Studie SURPASS-6 dargestellt.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleich	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SURPASS-6	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., 1-mal täglich vor dem Schlafengehen +/- Metformin $\geq 1.500$ mg/Tag <sup>a</sup> , oral	Insulin lispro (U100) s.c., 3-mal täglich prandial + Insulin glargin (U100) s.c., 1-mal täglich vor dem Schlafengehen +/- Metformin $\geq 1.500$ mg/Tag <sup>a</sup> , oral	<p><b>Antidiabetische Vorbehandlung</b> (mindestens 90 Tage vor Visite 1)<sup>b</sup></p> <p>1 oder 2 tägliche Dosen der folgenden Basalinsuline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Insulin NPH</li> <li>○ Insulin glargin (U100)</li> <li>○ Insulin glargin (U300)</li> <li>○ Insulin detemir (U100)</li> <li>○ Insulin degludec (U100) oder</li> <li>○ Insulin degludec (U200)</li> </ul> <p>+/- bis zu zwei der folgenden oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel in jeglicher Kombination:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stabile Dosierung von Metformin <math>\geq 1500</math> mg/Tag (bis zur maximal zugelassenen Dosierung gemäß länderspezifischer Zulassung)</li> <li>○ SU</li> <li>○ DPP-4-Hemmer</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation:</b></p> <p>Den Patienten war eine Begleitmedikation, die während der Studie benötigt wurde, erlaubt, außer bestimmte Medikamente, die die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beeinträchtigen könnten (siehe Tabelle 4-25).</p> <p><b>Nicht erlaubte antihyperglykämische Medikation</b></p> <p>Eine antihyperglykämische Medikation ausgenommen der Studienmedikation(en) und Metformin, sofern zutreffend,</p>

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>
			<p>waren zu keinem Zeitpunkt erlaubt, außer aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für Patienten, für die eine dauerhafte Unterbrechung der Studienmedikation erforderlich war (Tirzepatid oder Insulin lispro [U100]), die aber an der Studie weiter teilnahmen.</li> <li>• als Notfalltherapie, 24 Wochen nach Randomisierung auf Grund schwerer, anhaltender Hyperglykämie</li> <li>• während der Safety Follow-up-Phase.</li> </ul> <p>GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Hemmer, Pramlintid, andere Basalinsuline (ausgenommen Insulin Glargin [U100]), und andere prandiale Insuline (ausgenommen Insulin lispro [U100]) waren verboten und für die Notfalltherapie nicht erlaubt.</p> <p>Eine Kurzzeitbehandlung mit einem anderen, als für die Studie vorgeschriebenen Insulin war für weniger als 14 Tage für bestimmte klinische Situationen erlaubt, wie für elektive Operationen, während einer Hospitalisierung oder auf Grund hyperosmolarer Zustände.</p> <p>Weitere Angaben zur Studienmedikation in den verschiedenen Studienphasen finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.3.</p>
<p>a: bis zur maximal zugelassenen Dosierung gemäß länderspezifischer Zulassung; die mittlere in der Studie SURPASS-6 verabreichte Tagesdosis betrug 2.018 mg [30].</p> <p>b: Alle Basalinsulindosierungen sollten in den 90 Tagen vor Visite 1 mindestens 30 Einheiten/Tag und <math>\geq 0,3</math> und <math>\leq 1,0</math> Einheiten/kg/Tag betragen. Die Metformindosierung wurde als stabil erachtet, wenn alle Dosierungen <math>\geq 1.500</math> mg/Tag betragen.</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; SU: Sulfonylharnstoff; U: Einheit</p>			

#### 4.3.1.2.1.1 Analysepopulationen

Für das vorliegende Dossier wurden die in Tabelle 4-14 genannten Analysepopulationen verwendet.

Tabelle 4-14: Analysesets; SURPASS-6

Analysesets	Beschreibung
mITT-Population	Die mITT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten, die versehentlich eingeschlossen wurden und die Studienmedikation aus diesem Grund beendet hatten, sind nicht enthalten.
Safety-Population	Die Safety-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
Full Analysis Set (FAS)	Umfasst alle verfügbaren Daten, welche während der 2. Studienphase (52-wöchige Behandlungsphase nach Randomisierung) in der mITT-Population erhoben wurden, unabhängig von der Adhärenz zur Studienmedikation oder dem Beginn einer antihyperglykämischen Rescue-Therapie.
Safety Analysis Set (SAS)	Umfasst alle verfügbaren Daten, welche während der 2. Und 3. Studienphase (Safety Follow-up) in der Safety-Population erhoben wurden, unabhängig von der Adhärenz zur Studienmedikation oder dem Beginn einer antihyperglykämischen Rescue-Therapie.
FAS: Full Analysis Set; mITT: Modifizierte Intention to Treat; SAS: Safety Analysis Set	

Die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte im Full Analysis Set, die Auswertung der Endpunkte hinsichtlich Sicherheit/Verträglichkeit im Safety Analysis Set.

In die Studie SURPASS-6 wurden Patienten unabhängig vom Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung eingeschlossen. Somit enthält die Studie SURPASS-6 sowohl Patienten des Teilanwendungsgebiets d1 (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) als auch des Teilanwendungsgebiets d2 (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung). Entsprechend der diesbezüglichen Dokumentation in der Studie lag bei ca. 18% aller Patienten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (definiert als Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale zu Studienbeginn: 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) vor.

Daher erfolgt im Weiteren eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulation der Studie SURPASS-6, aufgeteilt in Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) und in Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2). Die Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme der Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 erfolgt im Anhang 4-I.

Die Anzahl Patienten je verwendetem Analyseset und Teilanwendungsgebiet sind in Tabelle 4-15 dargestellt.

Tabelle 4-15: Anzahl Patienten je Analyseset und Teilanwendungsgebiet der Studie SURPASS-6

Analysesets	Teilanwendungsgebiet d1 (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)		Teilanwendungsgebiet d2 (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)	
	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=587)	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)
Full Analysis Set (FAS)	584	584	132	124
Safety Analysis Set (SAS)	584	584	133	124

FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der randomisierten Patienten in der ausgewerteten Population; SAS: Safety Analysis Set

#### 4.3.1.2.1.2 Patientencharakteristika

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1.1 beschrieben, enthält die Studie SURPASS-6 sowohl Patienten des Teilanwendungsgebiets d1 (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) als auch des Teilanwendungsgebiets d2 (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung). Daher erfolgt im Weiteren eine getrennte Betrachtung dieser beiden Patientenpopulationen. Die Operationalisierung der manifesten kardiovaskulären Erkrankung erfolgt entsprechend der diesbezüglichen Dokumentation in der Studie SURPASS-6 (Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale zu Studienbeginn: 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) [30].

In den folgenden Tabellen wird die Charakterisierung der Studienpopulation mit einer Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung für die beiden Teilanwendungsgebiete d1 und d2 dargestellt. Entsprechende Angaben für die Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 finden sich in Anhang 4-I.1.1.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung Merkmal, n (%)	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)
<b>Hypertonie</b>		
Ja	437 (74,8)	449 (76,9)
Nein	147 (25,2)	134 (22,9)

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

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung Merkmal, n (%)</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=584)</b>	<b>Insulin lispro (N=584)</b>
<b>Dyslipidämie</b>		
Ja	393 (67,3)	383 (65,6)
Nein	191 (32,7)	200 (34,2)
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>		
Ja	0	0
Nein	584 (100,0)	583 (99,8)
<b>Vorhofflimmern</b>		
Ja	10 (1,7)	12 (2,1)
Nein	574 (98,3)	571 (97,8)
<b>Retinopathie</b>		
Ja	74 (12,7)	73 (12,5)
Nein	510 (87,3)	510 (87,3)
<b>Vorangegangener Myokardinfarkt</b>		
Ja	0	0
Nein	584 (100,0)	583 (99,8)
<b>Vorangegangene koronare Revaskularisation</b>		
Ja	0	0
Nein	584 (100,0)	583 (99,8)
<b>Vorangegangene Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris</b>		
Ja	0	0
Nein	584 (100,0)	583 (99,8)
<b>Vorangegangene Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz</b>		
Ja	0	0
Nein	584 (100,0)	583 (99,8)
<b>Vorangegangener Schlaganfall</b>		
Ja	0	0
Nein	584 (100,0)	583 (99,8)
<b>Vorangegangene arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten</b>		
Ja	0	0
Nein	584 (100,0)	583 (99,8)
<b>Vorangegangene Karotis-Revaskularisation</b>		
Ja	0	0
Nein	584 (100,0)	583 (99,8)



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

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b> <b>Zusammenfassung der kardiovaskulären</b> <b>Risikobewertung</b> <b>Merkmal, n (%)</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> <b>(N=584)</b>	<b>Insulin lispro</b> <b>(N=584)</b>
<b>Vorangegangene transitorische ischämische Attacke</b>		
Ja	0	0
Nein	584 (100,0)	583 (99,8)
<b>Diabetische Dyslipidämie oder Notwendigkeit einer anderen Lipidtherapie</b>		
Ja	288 (49,3)	285 (48,8)
Nein	296 (50,7)	298 (51,0)
<b>Dokumentierte koronare Herzkrankheit</b>		
Ja	0	0
Nein	584 (100,0)	583 (99,8)
<b>Verwandte 1. Grades mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit</b>		
Ja	42 (7,2)	39 (6,7)
Nein	542 (92,8)	544 (93,2)
<b>Verwandte 1. Grades mit dokumentierter zerebrovaskulärer Erkrankung</b>		
Ja	40 (6,8)	31 (5,3)
Nein	544 (93,2)	552 (94,5)
n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten im Studienarm (SAS); SAS: Safety Analysis Set		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b> <b>Zusammenfassung der kardiovaskulären</b> <b>Risikobewertung</b> <b>Merkmal, n (%)</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> <b>(N=133)</b>	<b>Insulin lispro</b> <b>(N=124)</b>
<b>Hypertonie</b>		
Ja	119 (89,5)	112 (90,3)
Nein	14 (10,5)	12 (9,7)
<b>Dyslipidämie</b>		
Ja	120 (90,2)	108 (87,1)
Nein	13 (9,8)	16 (12,9)
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>		
Ja	40 (30,1)	43 (34,7)
Nein	93 (69,9)	81 (65,3)

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung Merkmal, n (%)</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=133)</b>	<b>Insulin lispro (N=124)</b>
<b>Vorhofflimmern</b>		
Ja	7 (5,3)	3 (2,4)
Nein	126 (94,7)	121 (97,6)
<b>Retinopathie</b>		
Ja	38 (28,6)	36 (29,0)
Nein	95 (71,4)	88 (71,0)
<b>Vorangegangener Myokardinfarkt</b>		
Ja	37 (27,8)	41 (33,1)
Nein	96 (72,2)	83 (66,9)
<b>Vorangegangene koronare Revaskularisation</b>		
Ja	33 (24,8)	37 (29,8)
Nein	100 (75,2)	87 (70,2)
<b>Vorangegangene Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris</b>		
Ja	9 (6,8)	11 (8,9)
Nein	124 (93,2)	113 (91,1)
<b>Vorangegangene Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz</b>		
Ja	9 (6,8)	9 (7,3)
Nein	124 (93,2)	115 (92,7)
<b>Vorangegangener Schlaganfall</b>		
Ja	21 (15,8)	17 (13,7)
Nein	112 (84,2)	107 (86,3)
<b>Vorangegangene arterielle Revaskularisation der unteren Extremitäten</b>		
Ja	5 (3,8)	3 (2,4)
Nein	128 (96,2)	121 (97,6)
<b>Vorangegangene Karotis-Revaskularisation</b>		
Ja	4 (3)	2 (1,6)
Nein	129 (97)	122 (98,4)
<b>Vorangegangene transitorische ischämische Attacke</b>		
Ja	3 (2,3)	8 (6,5)
Nein	130 (97,7)	116 (93,5)
<b>Diabetische Dyslipidämie oder Notwendigkeit einer anderen Lipidtherapie</b>		
Ja	108 (81,2)	97 (78,2)
Nein	25 (18,8)	27 (21,8)

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung Merkmal, n (%)</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=133)</b>	<b>Insulin lispro (N=124)</b>
<b>Dokumentierte koronare Herzkrankheit</b>		
Ja	69 (51,9)	61 (49,2)
Nein	64 (48,1)	63 (50,8)
<b>Verwandte 1. Grades mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit</b>		
Ja	16 (12)	16 (12,9)
Nein	117 (88)	108 (87,1)
<b>Verwandte 1. Grades mit dokumentierter zerebrovaskulärer Erkrankung</b>		
Ja	9 (6,8)	13 (10,5)
Nein	124 (93,2)	111 (89,5)
n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten im Studienarm; SAS: Safety Analysis Set		

In den folgenden Tabellen werden demographische (Tabelle 4-18, Tabelle 4-19) und krankheitsspezifische (Tabelle 4-20, Tabelle 4-21) Charakteristika der beiden Teilanwendungsgebiete d1 und d2 der Studie SURPASS-6 dargestellt. Entsprechende Angaben für die Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 finden sich in Anhang 4-I.1.2.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Merkmale; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 Demografische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=584)</b>	<b>Insulin lispro (N=587)</b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
Weiblich	354 (60,6)	339 (57,8)
Männlich	230 (39,4)	248 (42,2)
<b>Alter in Jahren</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
MW (SD)	57,5 (9,8)	58,1 (9,7)
Median	58,0	59,0
Min; Max	26; 84	27; 85
<b>Altersklasse, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
<65 Jahre	428 (73,3)	422 (71,9)
≥65 Jahre	156 (26,7)	165 (28,1)

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b>	<b>Insulin lispro</b>
<b>Demografische Merkmale</b>	<b>(N=584)</b>	<b>(N=587)</b>
<75 Jahre	572 (97,9)	576 (98,1)
≥75 Jahre	12 (2,1)	11 (1,9)
<b>Körpergewicht in kg</b>		
n <sup>a</sup>	584	584
MW (SD)	90,09 (18,49)	90,48 (18,27)
Median	88,10	88,90
Min; Max	46,6; 162,6	54,1; 150,7
<b>Körpergröße in cm</b>		
n <sup>a</sup>	584	584
MW (SD)	164,40 (10,20)	164,80 (10,63)
Median	163,50	164,00
Min; Max	139,0; 201,8	135,0; 198,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n <sup>a</sup>	584	584
MW (SD)	33,200 (5,380)	33,193 (5,234)
Median	32,480	32,440
Min, Max	22,70; 48,13	22,43; 47,03
<b>BMI-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
<27 kg/m <sup>2</sup>	63 (10,8)	60 (10,2)
≥27 kg/m <sup>2</sup>	521 (89,2)	527 (89,8)
<b>BMI-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
<30 kg/m <sup>2</sup>	177 (30,3)	184 (31,3)
≥30 bis <35 kg/m <sup>2</sup>	213 (36,5)	215 (36,6)
≥35 kg/m <sup>2</sup>	194 (33,2)	188 (32,0)
<b>BMI-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
<40 kg/m <sup>2</sup>	504 (86,3)	511 (87,1)
≥40 kg/m <sup>2</sup>	80 (13,7)	76 (12,9)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,2)	1 (0,2)
Asiatisch	2 (0,3)	3 (0,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	26 (4,5)	22 (3,7)

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b>	<b>Insulin lispro</b>
<b>Demografische Merkmale</b>	<b>(N=584)</b>	<b>(N=587)</b>
Weiß	549 (94,0)	553 (94,2)
Mehrere Ethnien	6 (1,0)	8 (1,4)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
Hispanisch oder Latino	392 (67,1)	388 (66,1)
Nicht-hispanisch und Nicht-Latino	189 (32,4)	196 (33,4)
Nicht berichtet	3 (0,5)	3 (0,5)
<b>Land, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
Argentinien	188 (32,2)	180 (30,7)
Belgien	0 (0,0)	0 (0,0)
Brasilien	124 (21,2)	118 (20,1)
Tschechische Republik	21 (3,6)	23 (3,9)
Deutschland	19 (3,3)	20 (3,4)
Griechenland	4 (0,7)	7 (1,2)
Ungarn	6 (1,0)	5 (0,9)
Italien	2 (0,3)	1 (0,2)
Mexiko	53 (9,1)	55 (9,4)
Rumänien	24 (4,1)	24 (4,1)
Russische Föderation	31 (5,3)	40 (6,8)
Slowakei	32 (5,5)	23 (3,9)
Spanien	8 (1,4)	14 (2,4)
Türkei	2 (0,3)	2 (0,3)
Vereinigte Staaten	70 (12,0)	75 (12,8)
<b>Geographische Region, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
Europa	149 (25,5)	159 (27,1)
Lateinamerika	365 (62,5)	353 (60,1)
Vereinigte Staaten	70 (12,0)	75 (12,8)
n <sup>a</sup>	584	587
Nicht-OECD-Land	367 (62,8)	362 (61,7)
OECD-Land	217 (37,2)	225 (38,3)
a: Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht-fehlenden Daten, die bei Anteilswerten als Nenner verwendet wird		

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> (N=584)	<b>Insulin lispro</b> (N=587)
<b>Demografische Merkmale</b>		
BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische Merkmale; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> (N=133)	<b>Insulin lispro</b> (N=124)
<b>Demografische Merkmale</b>		
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
Weiblich	72 (54,1)	59 (47,6)
Männlich	61 (45,9)	65 (52,4)
<b>Alter in Jahren</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
MW (SD)	63,5 (8,0)	63,4 (8,4)
Median	64,0	65,0
Min; Max	39; 87	38; 81
<b>Altersklasse, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
<65 Jahre	71 (53,4)	59 (47,6)
≥65 Jahre	62 (46,6)	65 (52,4)
<75 Jahre	124 (93,2)	113 (91,1)
≥75 Jahre	9 (6,8)	11 (8,9)
<b>Körpergewicht in kg</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
MW (SD)	93,14 (18,30)	89,27 (14,63)
Median	92,70	88,75
Min; Max	54,0; 157,0	57,6; 128,0
<b>Körpergröße in cm</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
MW (SD)	165,92 (9,62)	166,72 (9,23)
Median	165,00	166,00
Min; Max	148,0; 192,0	147,0; 190,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b>	<b>Insulin lispro</b>
<b>Demografische Merkmale</b>	<b>(N=133)</b>	<b>(N=124)</b>
MW (SD)	33,717 (5,340)	32,107 (4,667)
Median	33,080	31,120
Min, Max	23,28; 46,88	23,91; 45,20
<b>BMI-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
<27 kg/m <sup>2</sup>	12 (9,0)	12 (9,7)
≥27 kg/m <sup>2</sup>	121 (91,0)	112 (90,3)
<b>BMI-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
<30 kg/m <sup>2</sup>	33 (24,8)	48 (38,7)
≥30 bis <35 kg/m <sup>2</sup>	52 (39,1)	46 (37,1)
≥35 kg/m <sup>2</sup>	48 (36,1)	30 (24,2)
<b>BMI-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
<40 kg/m <sup>2</sup>	113 (85,0)	116 (93,5)
≥40 kg/m <sup>2</sup>	20 (15,0)	8 (6,5)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	1 (0,8)
Asiatisch	2 (1,5)	1 (0,8)
Schwarz oder afroamerikanisch	5 (3,8)	4 (3,2)
Weiß	125 (94,0)	118 (95,2)
Mehrere Ethnien	1 (0,8)	0 (0,0)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
Hispanisch oder Latino	47 (35,3)	58 (46,8)
Nicht-hispanisch und Nicht-Latino	86 (64,7)	65 (52,4)
Nicht berichtet	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Land, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
Argentinien	22 (16,5)	27 (21,8)
Belgien	1 (0,8)	1 (0,8)
Brasilien	16 (12,0)	23 (18,5)
Tschechische Republik	7 (5,3)	6 (4,8)
Deutschland	4 (3,0)	4 (3,2)

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b>	<b>Insulin lispro</b>
<b>Demografische Merkmale</b>	<b>(N=133)</b>	<b>(N=124)</b>
Griechenland	2 (1,5)	2 (1,6)
Ungarn	4 (3,0)	4 (3,2)
Italien	2 (1,5)	1 (0,8)
Mexiko	6 (4,5)	4 (3,2)
Rumänien	16 (12,0)	14 (11,3)
Russische Föderation	24 (18,0)	12 (9,7)
Slowakei	12 (9,0)	16 (12,9)
Spanien	3 (2,3)	0 (0,0)
Türkei	0 (0,0)	0 (0,0)
Vereinigte Staaten	14 (10,5)	10 (8,1)
<b>Geographische Region, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
Europa	75 (56,4)	60 (48,4)
Lateinamerika	44 (33,1)	54 (43,5)
Vereinigte Staaten	14 (10,5)	10 (8,1)
n <sup>a</sup>	133	124
Nicht-OECD-Land	78 (58,6)	76 (61,3)
OECD-Land	55 (41,4)	48 (38,7)
a: Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht-fehlenden Daten, die bei Anteilswerten als Nenner verwendet wird BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; SD: Standardabweichung		



Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen - Krankheitsspezifische Merkmale; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 Krankheitsspezifische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=584)</b>	<b>Insulin lispro (N=587)</b>
<b>Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
MW (SD)	13,14 (6,96)	13,64 (7,38)
Median	12,29	12,36
Min; Max	0,6; 46,9	0,3; 50,2
<b>Dauer der T2DM-Erkrankung nach Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
≤10 Jahre	195 (33,4)	200 (34,1)
>10 Jahre	389 (66,6)	387 (65,9)
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
MW (SD)	135,17 (13,57)	135,16 (14,36)
Median	135,00	135,00
Min; Max	99,0; 189,5	88,5; 202,0
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
MW (SD)	79,79 (8,95)	79,84 (8,80)
Median	80,00	80,50
Min; Max	50,0; 107,5	50,0; 108,0
<b>Herzfrequenz (Schläge pro Minute)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
MW (SD)	76,33 (9,81)	75,88 (9,83)
Median	76,00	76,00
Min; Max	46,5; 119,0	41,5; 119,0
<b>Anwendung von Metformin, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
Nein	91 (15,6)	85 (14,5)
Ja	493 (84,4)	502 (85,5)
<b>Nüchternserumglukose (mg/dL)</b>		
n <sup>a</sup>	582	585
MW (SD)	158,89 (57,08)	158,71 (57,54)
Median	151,16	149,00
Min; Max	45,0; 383,0	43,0; 396,3

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 Krankheitsspezifische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=584)</b>	<b>Insulin lispro (N=587)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
MW (SD)	72,89 (10,77)	73,12 (10,42)
Median	72,68	72,68
Min; Max	34,4; 108,8	44,3; 103,3
<b>HbA<sub>1c</sub>-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
≤8,5%	240 (41,1)	241 (41,1)
>8,5%	344 (58,9)	346 (58,9)
<b>Nüchternserumglukose (mmol/L)</b>		
n <sup>a</sup>	582	585
MW (SD)	8,82 (3,17)	8,81 (3,19)
Median	8,39	8,27
Min; Max	2,5; 21,3	2,4; 22,0
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
MW (SD)	8,82 (0,99)	8,84 (0,95)
Median	8,80	8,80
Min; Max	5,3; 12,1	6,2; 11,6
<b>UACR (mg/g)</b>		
n <sup>a</sup>	567	578
MW (SD)	128,88 (414,99)	148,94 (491,54)
Median	15,79	17,00
Min; Max	2,3; 4.654,0	2,2; 5.428,0
<b>UACR-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	567	578
Makroalbuminurie	51 (9,0)	54 (9,3)
Mikroalbuminurie	133 (23,5)	154 (26,6)
Normal	383 (67,5)	370 (64,0)
<b>eGFR (CKD-EPI; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
MW (SD)	91,22 (18,91)	89,54 (18,85)
Median	95,00	93,00
Min; Max	25,0; 140,0	31,0; 130,0

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1 Krankheitsspezifische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=584)</b>	<b>Insulin lispro (N=587)</b>
<b>eGFR-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	46 (7,9)	52 (8,9)
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	538 (92,1)	535 (91,1)
<b>Durchführung einer Insulin-Optimierung, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
≥15 bis <30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	3 (0,5)	0 (0,0)
≥30 bis <45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	8 (1,4)	11 (1,9)
≥45 bis <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	35 (6,0)	41 (7,0)
≥60 bis <90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	179 (30,7)	196 (33,4)
≥90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	359 (61,5)	339 (57,8)
<b>Durchführung einer Insulin-Optimierung, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	584	587
Nein (Gruppe 1A)	98 (16,8)	105 (17,9)
Ja (Gruppe 1B/2)	486 (83,2)	482 (82,1)
<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<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; L: Liter; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; min: Minute; mL: Milliliter; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; mmol: Millimol; mol: Mol; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; SD: Standardabweichung; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient</p>		

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen - Krankheitsspezifische Merkmale; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 Krankheitsspezifische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=133)</b>	<b>Insulin lispro (N=124)</b>
<b>Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
MW (SD)	15,51 (8,07)	15,51 (7,06)
Median	13,90	15,32
Min; Max	2,3; 40,1	1,8; 35,4
<b>Dauer der T2DM-Erkrankung nach Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
≤10 Jahre	32 (24,1)	33 (26,6)
>10 Jahre	101 (75,9)	91 (73,4)
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 Krankheitsspezifische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=133)</b>	<b>Insulin lispro (N=124)</b>
MW (SD)	136,88 (14,10)	137,56 (16,03)
Median	136,00	136,75
Min; Max	102,0; 182,0	93,0; 192,5
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
MW (SD)	78,28 (9,12)	79,00 (9,71)
Median	79,00	78,50
Min; Max	53,5; 107,5	51,0; 112,0
<b>Herzfrequenz (Schläge pro Minute)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
MW (SD)	73,00 (10,05)	73,84 (11,12)
Median	73,00	73,00
Min; Max	53,5; 117,0	47,0; 100,0
<b>Anwendung von Metformin, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
Nein	28 (21,1)	18 (14,5)
Ja	105 (78,9)	106 (85,5)
<b>Nüchternserumglukose (mg/dL)</b>		
n <sup>a</sup>	131	122
MW (SD)	155,96 (53,60)	143,45 (46,80)
Median	149,52	140,76
Min; Max	64,0; 306,0	41,4; 286,0
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
MW (SD)	71,88 (10,98)	71,05 (10,56)
Median	70,50	70,50
Min; Max	50,8; 101,1	48,6; 101,1
<b>HbA<sub>1c</sub>-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
≤8,5%	66 (49,6)	61 (49,2)
>8,5%	67 (50,4)	63 (50,8)
<b>Nüchternserumglukose (mmol/L)</b>		
n <sup>a</sup>	131	122
MW (SD)	8,66 (2,98)	7,96 (2,60)
Median	8,30	7,81

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 Krankheitsspezifische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=133)</b>	<b>Insulin lispro (N=124)</b>
Min; Max	3,6; 17,0	2,3; 15,9
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
MW (SD)	8,73 (1,00)	8,65 (0,97)
Median	8,60	8,60
Min; Max	6,8; 11,4	6,8; 11,4
<b>UACR (mg/g)</b>		
n <sup>a</sup>	130	119
MW (SD)	188,78 (566,32)	192,10 (497,88)
Median	20,96	20,36
Min; Max	1,9; 4.876,4	2,7; 2.879,8
<b>UACR-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	130	119
Makroalbuminurie	20 (15,4)	16 (13,4)
Mikroalbuminurie	32 (24,6)	34 (28,6)
Normal	78 (60,0)	69 (58,0)
<b>eGFR (CKD-EPI; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
MW (SD)	80,61 (20,02)	85,54 (18,41)
Median	86,00	88,50
Min; Max	30,0; 118,0	24,0; 127,0
<b>eGFR-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	19 (14,3)	13 (10,5)
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	114 (85,7)	111 (89,5)
<b>Durchführung einer Insulin-Optimierung, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	133	124
Nein (Gruppe 1A)	26 (19,5)	23 (18,5)

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2 Krankheitsspezifische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=133)</b>	<b>Insulin lispro (N=124)</b>
Ja (Gruppe 1B/2)	107 (80,5)	101 (81,5)
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 <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; L: Liter; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; min: Minute; mL: Milliliter; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; mmol: Millimol; mol: Mol; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; SD: Standardabweichung; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient		

*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-6 handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, offene Phase-IIIb-Studie mit vier parallelen Behandlungsrmen (Tirzepatid 5 mg/Woche, Tirzepatid 10 mg/Woche, Tirzepatid 15 mg/Woche und Insulin lispro (U100) 3x/Tag) und einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro (U100), jeweils in Kombination mit Insulin glargin (U100) +/- Metformin, zu vergleichen. Eingeschlossen in die Studie wurden Erwachsene mit T2DM, deren T2DM unter Behandlung mit Insulin glargin (U100) +/- Metformin unzureichend kontrolliert war und die seit mindestens 90 Tagen vor Visite 1 mit einem Basalinsulin (1-2-mal tgl.) und 0-2 OAD (Metformin/Sulfonylharnstoff/DPP-4-Hemmer) behandelt wurden. Des Weiteren musste ein HbA<sub>1c</sub>-Wert  $\geq 7,5\%$  und  $\leq 11\%$  zu Visite 1 für alle Patienten vorliegen und zu Visite 5 nur bei denjenigen Patienten, die eine Optimierung ihrer Insulin glargin (U100)-Behandlung benötigten (Gruppe 1B und Gruppe 2). Zu Visite 1 sollten die Patienten einen BMI von  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  und  $\leq 45 \text{ kg/m}^2$  aufweisen und das Gewicht sollte seit mindestens 90 Tagen stabil sein. Zusätzlich musste das Einverständnis vorliegen, während der Studie keine Diät und/oder ein Trainingsprogramm zur Körpergewichtsreduktion zu beginnen, ausgenommen den Diabetes betreffende lebensstil- und diätetische Maßnahmen. Patienten mit chronischer oder akuter Pankreatitis, proliferativer diabetischer Retinopathie, diabetischem Makulaödem oder

nichtproliferativer diabetischer Retinopathie, welche eine akute Behandlung erforderte, in der Anamnese wurden ausgeschlossen.

Die Studie SURPASS-6 bestand aus 3 Studienphasen: einer Screening- und (ggf.) Insulin-Optimierungsphase (1. Phase), einer Behandlungsphase (2. Phase) und einer Safety Follow-up-Phase (3. Phase) (siehe Abbildung 2).

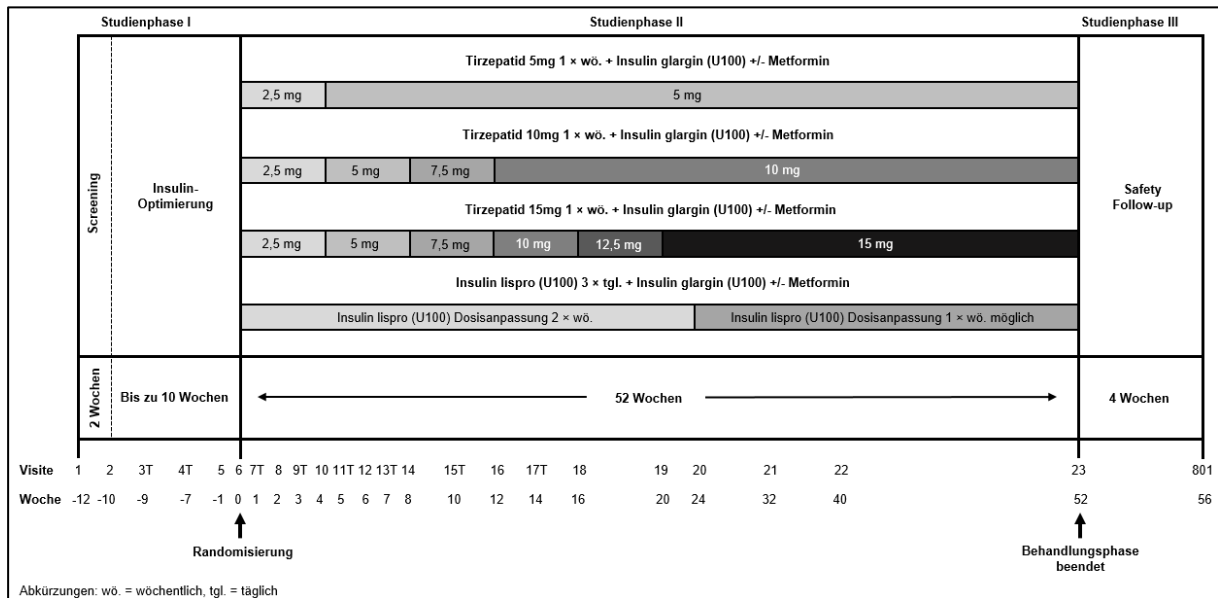


Abbildung 2: Studiendesign der Studie SURPASS-6

### 1. Phase: Screening- und (ggf.) Insulin-Optimierungsphase

Die erste Studienphase umfasste eine 12-wöchige Screening-/Insulin-Optimierungsphase für Patienten, die eine Insulin glargin (U100)-Optimierung benötigten bzw. eine ungefähr 5-wöchige Screening-Phase für Patienten, die keine Insulin glargin (U100)-Optimierung benötigten. Alle Patienten, die zu Visite 1 als initial geeignet eingestuft wurden, setzten ihre vor der Studie verwendeten Therapiedosierungen bis zur Visite 2 fort. Alle Patienten, welche die Screening-Anforderungen zu Visite 2 erfüllten, setzten (sofern zutreffend) die oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin [ $\geq 1500$  mg/Tag]) ab und wechselten von dem vor Studienbeginn verwendeten Basalinsulin zu dem von Lilly bereitgestellten Insulin glargin (U100). Insulin glargin wurde 1-mal täglich vor dem Schlafengehen (ungefähr zur gleichen Tageszeit) für die Dauer der Studie verabreicht. Wurde ein anderes Basalinsulin 1-mal täglich – außer Insulin glargin (U300) – verabreicht, sollte beim Wechsel zu Insulin glargin (U100) täglich vor dem Schlafengehen die Dosis möglichst mit der gleichen Anzahl Einheiten beibehalten werden; bei der Verabreichung eines anderen 2-mal täglich verabreichten Basalinsulins oder Insulin glargin (U300) sollte beim Wechsel zu Insulin glargin (U100) täglich vor dem Schlafengehen die Gesamtdosis des vor Studienbeginn verabreichten Basalinsulins um ca. 20% reduziert werden. Die Dosierung und Formulierung von Metformin wurde (sofern verwendet) zwischen Visite 2 und 6 beibehalten, es sei denn eine

Kontraindikation oder ein klinischer Zustand entstand, welcher die Anpassung der Dosierung erforderte. Zudem sollten die Patienten eine optimale Therapie oder klinische Versorgung für mit dem Diabetes in Zusammenhang stehenden Komorbiditäten erhalten. Ebenso erfolgte zu Visite 2 (genauso wie zu Visite 6 in der Behandlungsphase) eine Beratung zum Umgang mit Diabetes durch qualifiziertes medizinisches Personal. Inhalte der Beratung waren u. a. Ernährung und Bewegung, Unterweisung über Anzeichen, Symptome von und dem Umgang mit Hypoglykämien, sofern diese auftreten sollten.

Die Patienten wurden zu Visite 2 in verschiedene Gruppen (Gruppe 1 und Gruppe 2) eingeteilt:

- Gruppe 1: Diese Gruppe umfasste Patienten, die mit einem bereits vor Studienbeginn eingesetzten Insulin glargin (U100)-Regime (täglich vor dem Schlafengehen) ± Metformin ( $\geq 1500$  mg/Tag) behandelt wurden. Diese Patienten setzten zwischen Visite 2 und Visite 3 die Behandlung mit der aktuellen Dosierung von Insulin glargin (U100) ± Metformin ( $\geq 1500$  mg/Tag) fort, wobei der Nüchternblutglukosewert täglich gemessen wurde. Je nachdem, ob diese Patienten eine Optimierung ihres bestehenden Insulinregimes benötigten, wurden die Patienten zu Visite 3 der Gruppe 1A (keine Optimierung benötigt) oder der Gruppe 1B (Optimierung benötigt) zugeteilt.

Gruppe 1A: Diese Gruppe umfasste Patienten, die keine Optimierung des bestehenden Insulin glargin-Regimes (U100) benötigten. Bei Patienten der Gruppe betrug der Median der letzten 3 Nüchternblutglukosewerte zu Visite 3  $\leq 125$  mg/dL [ $\leq 6,9$  mmol/L]. Bei diesen Patienten sollte die Randomisierungs-Visite (Visite 6) innerhalb von 2 Wochen nach Visite 3 stattfinden – sobald die fundoskopischen Untersuchungsergebnisse zur Verfügung standen – wobei die Visiten 4 und 5 übersprungen wurden. Insulin glargin (U100) sollte außer aus Sicherheitsgründen (d. h. Auftreten von Hypoglykämie, schwere Hyperglykämie) nicht angepasst werden.

Gruppe 1B: Diese Gruppe umfasste Patienten, die eine Optimierung des bestehenden Insulin glargin-Regimes (U100) benötigten. Bei Patienten dieser Gruppe betrug der Median der letzten 3 Nüchternblutglukosewerte zu Visite 3  $> 125$  mg/dL [ $> 6,9$  mmol/L]. In dieser Gruppe wurde die Insulin glargin (U100)-Dosierung für 9 Wochen optimiert (Visite 3 bis 6).

- Gruppe 2: Diese Gruppe umfasste Patienten, die bereits vor Studienbeginn mit einem anderen Regime als Insulin glargin (U100) (täglich vor dem Schlafengehen) ± Metformin ( $\geq 1500$  mg/Tag) behandelt worden sind oder Patienten, bei denen die Absetzung von Sulfonylharnstoff und/oder DPP-4-Hemmer erforderlich war. In dieser Gruppe wurde die Insulin glargin (U100)-Dosierung für 10 Wochen optimiert (Visite 2 bis 6).

In den Gruppen 1B und 2 sollte Insulin glargin (U100) mit dem Ziel eines Nüchternblutglukosewertes von 100 bis 125 mg/dL (5,6 bis 6,9 mmol/L, beide inklusive) titriert werden. Die verschriebene Dosis von Insulin glargin (U100) während der Insulin-Optimierungsphase wurde vom Prüfarzt bestimmt und lag in dessen Verantwortungsbereich. Die Dosisanpassungen/ der Titrationsalgorithmus sollten vom



Prüfarzt nach klinischem Ermessen und dem Therapiestandard im Studienzentrum in Absprache mit dem Patienten bestimmt werden. Berücksichtigt werden sollten dabei der Wechsel von einem anderen Insulinregime und/oder die Absetzung der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (andere als Metformin), verfügbare Blutzuckerselbstmessungs-Werte und Hypoglykämie-Daten. Der Prüfarzt fertigte im Einvernehmen mit dem Patienten und entsprechend der individuellen Bedürfnisse des Patienten einen Blutzuckerselbstmessungs-Plan zur Umsetzung der Insulin-Optimierung an.

Für Patienten der Gruppe 1B und der Gruppe 2 wurde eine zusätzliche Blutprobe zur HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung bei Visite 5 genommen. Nur Patienten, welche zu dieser Visite einen HbA<sub>1c</sub> von  $\geq 7,5\%$  (58 mmol/mol) und  $\leq 11\%$  (97 mmol/mol) aufwiesen, waren für die Randomisierung geeignet.

Der Verlauf bezüglich der Ermittlung des Bedarfs einer Insulin glargin (U100)-Dosisoptimierung zwischen Visite 2 und 3 ist in Abbildung 3 dargestellt.

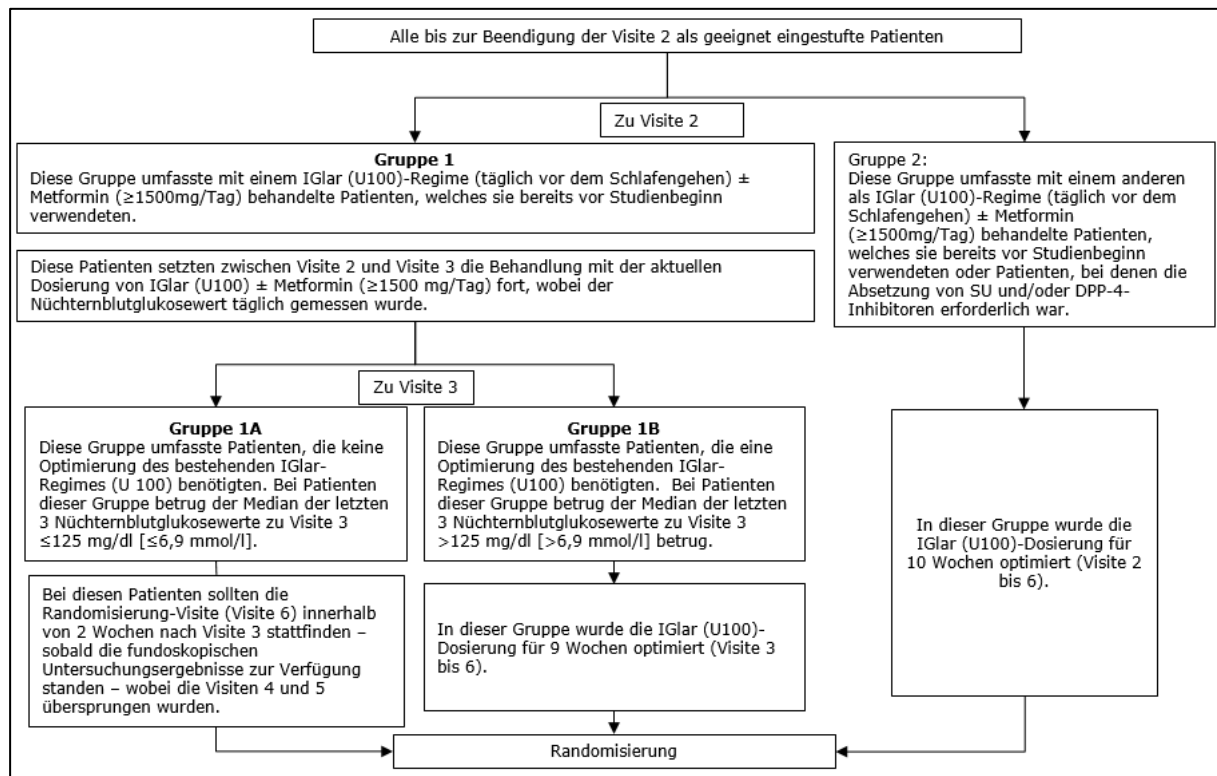


Abbildung 3: Flowchart zur Ermittlung des Bedarfs einer Insulin glargin (U100)-Dosisoptimierung zwischen Visite 2 und 3 in der Studie SURPASS-6

## 2. Phase: Behandlungsphase

Zu Beginn der 52-wöchigen Behandlungsphase (Randomisierung; Visite 6) war gemäß Protokoll geplant, ca. 1.182 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:3 auf die Studienarme Tirzepatid 5 mg/Woche (N=197), Tirzepatid 10 mg/Woche (N=197), Tirzepatid

15 mg/Woche (N=197) und Insulin lispro (U100) 3x/Tag (N=591), jeweils in Kombination mit Insulin glargin (U100) ± Metformin zu randomisieren. 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 lispro (U100)-Kohorte zu optimieren.

Die Behandlungsschemata von Tirzepatid, Insulin glargin (U100), Insulin lispro (U100) und Metformin werden im Folgenden beschrieben. Das Vorgehen bezüglich des Umgangs mit Hypoglykämien inklusive der Anpassung der Medikation in den verschiedenen Behandlungsarmen ist ausführlich im Protokoll [31] beschrieben.

### Tirzepatid

- Studienarm mit Tirzepatid 5 mg/Woche:

In diesem Arm betrug die Anfangsdosierung 2,5 mg/Woche für 4 Wochen gefolgt von einer Erhöhung auf 5 mg/Woche, welche für die weitere Studiendauer in diesem Studienarm beibehalten wurde.

- Studienarm mit Tirzepatid 10 mg/Woche:

In diesem Arm betrug die Anfangsdosierung 2,5 mg/Woche für 4 Wochen gefolgt von einer Erhöhung in 2,5 mg Schritten (2,5 mg zu 5 mg zu 7,5 mg zu 10 mg) alle 4 Wochen bis zum Erreichen einer Dosierung von 10 mg/Woche. Diese Dosierung wurde für die weitere Studiendauer in diesem Studienarm beibehalten.

- Studienarm mit Tirzepatid 15 mg/Woche:

In diesem Arm betrug die Anfangsdosierung 2,5 mg/Woche für 4 Wochen gefolgt von einer Erhöhung in 2,5 mg Schritten (2,5 mg zu 5 mg zu 7,5 mg zu 10 mg zu 12,5 mg zu 15 mg) alle 4 Wochen bis zum Erreichen einer Dosierung von 15 mg/Woche. Diese Dosierung wurde für die weitere Studiendauer in diesem Studienarm beibehalten.

Tirzepatid sollte jeweils am gleichen Tag der Woche zur selben Tageszeit mit oder ohne Mahlzeiten subkutan verabreicht werden.

### Behandlung mit Insulin

Im Folgenden wird die Behandlung mit Insulin glargin (U100) und Insulin lispro (U100) während der Behandlungsphase (Visite 6 bis Visite 23) dargestellt. Im Falle eines erhöhten Hypoglykämie- oder eines schweren Hyperglykämie-Risikos sollten die Prüfarzte die Insulin glargin (U100)- und/oder die Insulin lispro (U100)-Dosis angemessen titrieren.

Insulin glargin (U100):

Um das mögliche Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren und für die sichere Einführung eines der Prüfmedikamente erfolgte zu Visite 6 bei allen randomisierten Patienten eine

Dosisreduktion von Insulin glargin (U100) um 30%. Bei den in die Tirzepatid-Arme randomisierten Patienten, wurde die Insulin glargin (U100)-Dosierung nach der initialen Reduktion für 4 Wochen (bis zur Visite 10) nicht geändert, außer aus Sicherheitsgründen (Hypoglykämie, schwere Hyperglykämie). Nach Visite 10 begann die Titration basierend auf dem gemäß Protokoll definierten Titrationsalgorithmus. Bei den in den Insulin lispro-Arm randomisierten Patienten, begann die Titration basierend auf dem gemäß Protokoll definierten Titrationsalgorithmus nach Visite 6.

Die Dosisanpassung von Insulin glargin (U100) erfolgte basierend auf dem Median der letzten drei Nüchternblutglukosewerte (vorzugsweise zwei Tage vor und am Tag der Titration) gemäß des in Tabelle 4-22 beschriebenen Titrationsschemas. Wenn zwei Nüchternblutglukosewerte verfügbar waren, wurde der Durchschnittswert berechnet und für die Anpassung der Dosierung verwendet. Wenn kein oder nur ein Nüchternblutglukosewert verfügbar war, sollte der Patient das Studienzentrum für Anweisungen bezüglich der Anpassung der Insulin glargin (U100) Dosierung konsultieren.

Die Patienten wurden angewiesen ihre Insulin glargin (U100) Dosierung an die Ziel-Nüchternblutglukosewerte von 100 bis 125 mg/dL (5,6 bis 6,9 mmol/L, beide inklusive) entsprechend Tabelle 4-22 anzupassen.

Tabelle 4-22: Titrationsschema für Insulin glargin (U100) in der Studie SURPASS-6

Nüchternblutglukose (Median)		Änderung der Dosis von Insulin glargin (U100) vor dem Schlafengehen
≤70 mg/dL	≤3,9 mmol/L	- 4 Einheiten
71-99 mg/dL	4,0-5,5 mmol/L	- 2 Einheiten
100-125 mg/dL	5,6-6,9 mmol/L	Keine Änderung der Dosis
126-149 mg/dL	7,0-8,3 mmol/L	+ 2 Einheiten
150-179 mg/dL	8,4-9,9 mmol/L	+ 4 Einheiten
≥180 mg/dL	≥10,0 mmol/L	+ 6 Einheiten
Die Insulin glargin (U100)-Dosis sollte bei jeder Dosisanpassung um 4 Einheiten reduziert werden, wenn ein Ereignis eintrat, welches entweder die Kriterien für eine schwere Hypoglykämie erfüllte (benötigte Fremdhilfe einer dritten Person für die Verabreichung der Therapie) oder welches mit einem Nüchternblutglukosewert <54 mg/dL (<3,0 mmol/L) während der Anpassungsphase assoziiert war.		
dL: Deziliter; L: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; U: Einheit		

Bei Erreichen des Titrationsziels gemäß Titrationsschema in zwei aufeinanderfolgenden Wochen und einer zudem niedrigen Dosierung von Insulin glargin (U100) (weniger als 10 Einheiten) konnte der Prüfarzt entscheiden, ob die Gabe von Insulin glargin (U100) vorübergehend ausgesetzt werden konnte. Weiterhin sollten die Patienten die geforderten Nüchternblutglukosewerte für die Insulin glargin (U100)-Dosisanpassung bestimmen und eine

Re-Evaluierung alle zwei Wochen erfolgen. Die Gabe von Insulin glargin (U100) sollte wieder begonnen werden, wenn der Patient den Ziel-Nüchternblutglukosewert nicht erreichte.

Auch wenn nach Randomisierung empfohlen wurde, dem in Tabelle 4-22 beschriebenen Titrationsschema für die Dosierung von Insulin glargin (U100) zu folgen, so war es allerdings ebenso wichtig, dass die Entscheidung bezüglich der Insulindosisanpassung auf allen verfügbaren Informationen basierte. Hierzu gehörten Symptome einer Hypo- und/oder Hyperglykämie, vorherige Reaktionen auf Dosisanpassungen und zusätzliche (nicht gemäß Protokoll vorgegebene) Blutzuckerselbstmessungs-Werte. Der Grund für etwaige Abweichungen vom Titrationsschema von Insulin glargin (U100) sollte im elektronischen Prüfbogen dokumentiert werden.

Insulin lispro (U100):

Die in den Insulin lispro (U100) Arm randomisierten Patienten starteten mit einer Dosis von 4 Einheiten vor den 3 wichtigsten/größten Mahlzeiten des Tages. Dabei wurde von den Patienten erwartet, dass sie regelmäßig drei Hauptmahlzeiten am Tag zu sich nahmen, wie beispielsweise Frühstück, Mittag- und Abendessen. Nach der Randomisierung sollten die Patienten die Insulin lispro (U100)-Dosis zweimal in der Woche bis zur Woche 24 (Visite 20) anpassen. Nach Visite 20 konnte der Prüfarzt, basierend auf der klinischen Beurteilung und den Blutzuckerselbstmessungs-Werten vor dem Essen und vor dem Schlafengehen, entscheiden die Häufigkeit der Dosisanpassung von Insulin lispro (U100) auf einmal wöchentlich zu reduzieren.

Die Dosisanpassung für eine bestimmte Insulin lispro-Injektion am Tag erfolgte basierend auf dem Median der drei vorherigen Werte der Blutzuckerselbstmessungen zum jeweils entsprechenden Referenzzeitpunkt gemäß des in Tabelle 4-23 beschriebenen Titrationsschemas. Wenn zwei Blutzuckerselbstmessungs-Werte verfügbar waren, wurde der Durchschnittswert berechnet und für die Anpassung der Dosierung verwendet. Wenn kein oder nur ein Blutzuckerselbstmessungs-Wert verfügbar war, sollte der Patient das Studienzentrum für Anweisungen bezüglich der Anpassung der Insulin lispro-Dosierung (U100) konsultieren.

Die Patienten wurden angewiesen, ihre Insulin lispro Dosierung (U100) an die Blutzuckerselbstmessungs-Zielwerte (vor der Mahlzeit und vor dem Schlafengehen) von 100 bis 125 mg/dL (5,6 bis 6,9 mmol/L), jeweils inklusive, entsprechend Tabelle 4-23 anzupassen.

Tabelle 4-23: Referenzzeitpunkte bezüglich der Dosisanpassung für Insulin lispro (U100) in der Studie SURPASS-6

<b>Zeitpunkt der Dosisanpassung für Insulin lispro (U100)</b>	<b>anhand</b>
Erste Mahlzeit (z. B. Dosis vor dem Frühstück)	SMBG-Werte vor der 2. Mahlzeit (z. B. Werte vor dem Mittagessen)
Zweite Mahlzeit (z. B. Dosis vor dem Mittagessen)	SMBG-Werte vor der 3. Mahlzeit (z. B. Werte vor dem Abendessen)
Dritte Mahlzeit (z. B. Dosis vor dem Abendessen)	SMBG-Werte vor dem Schlafengehen
U: Einheit; SMBG: Blutzuckerselbstmessung	

Tabelle 4-24: Titrationsschema für Insulin lispro (U100) in der Studie SURPASS-6

<b>Mediane Blutglukose vor den Mahlzeiten/vor dem Schlafengehen</b>		<b>Änderung der Dosis von Insulin lispro (U100) für die jeweilige Mahlzeit</b>
≤70 mg/dL	≤3,9 mmol/L	- 2 Einheiten
71-99 mg/dL	4,0-5,5 mmol/L	- 1 Einheit
100-125 mg/dL	5,6-6,9 mmol/L	Keine Änderung der Dosis
≥126 mg/dL	≥7,0 mmol/L	+ 2 Einheiten
Die Insulin lispro (U100)-Dosis sollte um 2 Einheiten (für eine bestimmte Mahlzeit) bei jeder Dosisanpassung reduziert werden, wenn ein Ereignis eintraf, welches entweder die Kriterien für eine schwere Hypoglykämie erfüllte (benötigte Fremdhilfe einer dritten Person für die Verabreichung der Therapie) oder welches mit einem vor der Mahlzeit/vor dem Schlafengehen entsprechenden Blutglukosewert von <54 mg/dL (<3,0 mmol/L) während der Anpassungsphase assoziiert war.		
dL: Deziliter; L: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol, U: Einheit		

Bei Erreichen des Titrationsziels gemäß Titrationsschema an zwei aufeinanderfolgenden Wochen und einer zudem niedrigen Dosierung von Insulin lispro (U100) für die entsprechende Mahlzeit mit weniger als 4 Einheiten konnte der Prüfarzt entscheiden, ob die Gabe von Insulin lispro (U100) vorübergehend für die entsprechende Mahlzeit ausgesetzt werden konnte. Weiterhin sollten die Patienten die geforderten Glukosewerte (vor den Mahlzeiten/vor dem Schlafengehen) bestimmen und eine Re-Evaluierung alle zwei Wochen erfolgen. Die Gabe von Insulin lispro (U100) sollte wieder begonnen werden, wenn der Patient den Ziel-Glukosewert nicht erreichte.

Auch wenn nach Randomisierung empfohlen wurde, dem in Tabelle 4-24 beschriebenen Titrationsschema für die Dosierung von Insulin lispro (U100) zu folgen, so war es allerdings ebenso wichtig, dass die Entscheidung bezüglich der Insulindosisanpassung auf allen verfügbaren Informationen basierte. Hierzu gehörten Symptome einer Hypo- und/oder Hyperglykämie, vorherige Reaktionen auf Dosisanpassungen und zusätzliche (nicht gemäß Protokoll vorgegebene) Blutzuckerselbstmessungs-Werte. Der Grund für etwaige Abweichungen von Titrationsschema von Insulin lispro sollten im elektronischen Prüfbogen dokumentiert werden.

## Metformin

Metformin sollte in der Dosierung und Formulierung, die vor dem Screening verwendet wurde, während der Studie eingenommen werden. Nach Randomisierung war eine Unterbrechung der Metformin-Therapie oder eine Änderung der diesbezüglichen Dosierung und Formulierung verboten, außer aus folgenden Gründen:

1. Bei anhaltendem erhöhtem Hypoglykämierisiko konnte die Dosierung reduziert oder abgesetzt werden, aber nur nach angemessener Anpassung von Insulin glargin (U100) und/oder Insulin lispro (U100), sofern zutreffend.
2. In bestimmten Situationen, die eine kurzzeitige Unterbrechung (weniger als 14 Tage) erforderten – in Übereinstimmung mit der Zulassung für das jeweilige Land (z. B. schwere Dehydrierung, elektive Operationen oder die Notwendigkeit für radiologische Untersuchungen unter Verwendung eines jodhaltigen Kontrastmittels [i.v.]). Wenn die Situation, welche zur vorübergehenden Unterbrechung von Metformin geführt hat, nicht mehr vorlag, sollte die Wiederaufnahme gemäß Anweisung des Prüfarztes erfolgen.
3. Wenn ein Patient Kontraindikation gegen Metformin entwickelte, sodass der Gebrauch des Arzneimittels entsprechend der länderspezifischen Zulassung kontraindiziert war.
4. Wenn ein Patient die Kriterien für schwere, anhaltende Hyperglykämien erfüllte oder die Studienintervention(en) abgebrochen hatte, konnte die Metformindosierung entsprechend der länderspezifischen Zulassung erhöht werden, solange es nicht die alleinige Intervention war.

### **3. Phase: Safety Follow-up**

Von allen Patienten, welche die Behandlungsphase beendeten, wurde gefordert, dass sie ungefähr vier Wochen nach ihrer letzten Behandlungsvisite, die Safety follow-up Visite absolvierten. Patienten, welche die Studie vorzeitig beendeten und eine Visite zur vorzeitigen Beendigung absolvierten, wurden ebenso gebeten an der Safety follow-up Visite teilzunehmen. Die Safety Follow-up-Visite war dabei ihre letzte Visite.

Während der Safety Follow-up-Phase erhielten die Patienten keine Studienintervention (Tirzepatid oder Insulin lispro [U100]) und konnten ihre antihyperglykämische Behandlung gemäß Entscheidung des Prüfarztes anpassen. Der Beginn einer neuen antihyperglykämischen Behandlung für die Safety Follow-up-Phase wurde nicht als Notfall-Therapie eingeordnet (eine Übersicht zu den verabreichten Notfalltherapien findet sich im Anhang 4-G.1.2 (Teilanwendungsgebiet d1) bzw. Anhang 4-H.1.2 (Teilanwendungsgebiet d2) (Gesamtpopulation SURPASS-6, siehe Anhang 4-I.1.7). Die Gabe von Insulin glargin (U100) war während der Safety Follow-up-Phase gestattet, da die Patienten bereits vor Visite 1 ein Basalinsulin erhalten haben.

Kriterien für die Verwendung der Begleitmedikation in den verschiedenen Studienphasen sind in Tabelle 4-25 dargestellt.

Tabelle 4-25: Kriterien bezüglich der Verwendung von Begleitmedikation, welche die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit in der Studie SURPASS-6 beeinträchtigen können

Arzneistoff- klasse	Verwendung zwischen Visite 2 bis zu Visite 6	Voraussetzungen für die Verwendung nach Randomisierung		
		Akute Therapie <sup>a</sup>	Notfallmedikation/ nach Abbruch der Studienbehandlung	Während der Safety Follow-up-Phase
Arzneimittel, die für eine Gewichtsreduktion zugelassen sind <sup>b</sup>	Ausgeschlossen	Nein	N/A	Ja
Systemische Glukokorticoide-Therapie <sup>c</sup>	Ausgeschlossen, außer für die akute Therapie <sup>a</sup>	Ja	N/A	Ja
<b>Antihyperglykämische Medikation</b>				
GLP-1-Rezeptor-agonisten	Ausgeschlossen	Nein	Nein	Nein
DPP-4-Hemmern	Ausgeschlossen	Nein	Nein	Nein
Pramlintid	Ausgeschlossen	Nein	Nein	Nein
SGLT 2-Hemmer	Ausgeschlossen	Nein	Ja	Ja
Insulin glargin (U100)	Gefordert	Ja	N/A	Ja
Basalinsuline außer Insulin glargin (U100)	Ausgeschlossen, außer für die akute Therapie <sup>a</sup>	Ja	Nein	Ja
Insulin lispro (U100)	Ausgeschlossen, außer für die akute Therapie <sup>a</sup>	Ja	(Ja oder N/A) <sup>d</sup>	Ausgeschlossen, außer für die akute Therapie <sup>a</sup>
Prandiale Insuline außer Insulin lispro (U100)	Ausgeschlossen, außer für die akute Therapie <sup>a</sup>	Ja	Nein	Ausgeschlossen, außer für die akute Therapie <sup>a</sup>
Andere Insuline	Ausgeschlossen, außer für die akute Therapie <sup>a</sup>	Ja	Nein	Ausgeschlossen, außer für die akute Therapie <sup>a</sup>
Meglitinide	Ausgeschlossen	Nein	Ja	Ja
Alpha-Glukosidase Hemmer	Ausgeschlossen	Nein	Ja	Ja
Sulfonylharnstoffe	Ausgeschlossen	Nein	Ja	Ja
Thiazolidindione	Ausgeschlossen	Nein	Ja	Ja
Metformin <sup>e</sup>	Ja <sup>f</sup>	N/A	Ja <sup>g</sup>	Ja

Arzneistoff- klasse	Verwendung zwischen Visite 2 bis zu Visite 6	Voraussetzungen für die Verwendung nach Randomisierung		
		Akute Therapie <sup>a</sup>	Notfallmedikation/ nach Abbruch der Studienbehandlung	Während der Safety Follow-up-Phase
<p>Die länderspezifische Verfügbarkeit und Zulassung sollten für jede Begleitmedikation während der Studie beachtet werden.</p> <p>a: Akute Therapie=Behandlung für bis zu 14 Tage</p> <p>b: Einschließlich Saxenda® (Liraglutid 3,0 mg), Xenical® (Orlistat), Meridia® (Sibutramin), Sanorex® (Mazindol), Apidex® (Phentermin), Qsymia® (Phentermin/Topiramate-Kombination), Contrave® (Naltrexon/Bupropion) oder ähnliche andere Medikamente zur Gewichtsreduktion, eingeschlossen Over-the-counter-Medikamente (z. B. alli®) innerhalb 3 Monate vor Visite 1 oder zu jeglichem Zeitpunkt während der Studie.</p> <p>c: Ab 1 Monat vor Visite 1 oder zwischen den Visiten 1 und 6; gilt nicht für topische, intraokulare, intranasale, intraartikuläre oder inhalative Präparate.</p> <p>d: Ja für Patienten im Tirzepatid-Arm, N/A für Patienten unter Behandlung mit Insulin lispro (U100).</p> <p>e: Metformin sollte in der Dosierung und Formulierung, die vor dem Screening verwendet wurde, während der Studie eingenommen werden, ausgenommen der bereits dargestellten Ausnahmen.</p> <p>f: Nur bei der Einnahme von Metformin (<math>\geq 1500</math> mg/Tag) zu Visite 1.</p> <p>g: Die Erhöhung der Metformin-Dosis sollte nicht als alleinige Intervention zur Notfalltherapie oder nach vorzeitigem Abbruch der Studienintervention eingesetzt werden.</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; mg: Miligramm; N/A: Nicht zutreffend; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; U: Einheit</p>				

Nach dem Screening (n=2.267) wurden insgesamt 1.428 Patienten im Verhältnis 1:1:1:3 in die Studienarme Tirzepatid 5 mg (n=243), Tirzepatid 10 mg (n=238), Tirzepatid 15 mg (n=236) und Insulin lispro (n=711), jeweils in Kombination mit Insulin glargin, randomisiert. Zu den Patientenzahlen der vorliegend betrachteten Teilanwendungsgebiete d1 und d2 der Studie SURPASS-6 siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.

Für Tirzepatid stellen gemäß Fachinformation [21] und EMA [22] 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 [3, 4]. Die Ergebnisse für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-G.6 (Teilanwendungsgebiet d1) sowie Anhang 4-H.6 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt.

In der Studie SURPASS-6 wurde die Randomisierung der Patienten bezüglich der folgenden Merkmale stratifiziert:

- Land
- HbA<sub>1c</sub>-Wert vor Randomisierung ( $\leq 8,5\%$  oder  $> 8,5\%$  [69 mmol/mol])
- Einnahme von Metformin zu Baseline (ja/nein)



Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zum Ausgangswert nach 52 Wochen Behandlung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und bzgl. Sicherheit. Für die Studie SURPASS-6 waren keine Interimsanalysen geplant.

Weitere Ausführungen zu Studiendesign und –methodik der Studie SURPASS-6 sind der Tabelle 4- zu entnehmen.

#### 4.3.1.2.1.4 Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Behandlungsdauer und die Beobachtungsdauern der für die Studie SURPASS-6 dargestellten Endpunkte sind in Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27 (Teilanwendungsgebiet d1) bzw. Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt. Entsprechende Angaben für die Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 finden sich in Anhang 4-I.1.3.

Tabelle 4-26: Behandlungsdauer der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

Behandlungsdauer in Wochen	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)
Mittelwert (SD)	49,25 (9,744)	47,59 (12,432)
Median	52,00	52,00
Minimum; Maximum	2,0-58,9	0,1-61,0
N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-27: Beobachtungsdauer der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

Beobachtungsdauer in Tagen	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)
<b>Wirksamkeitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte (bis Woche 52)</b>		
Mittelwert (SD)	360,7 (36,2)	345,9 (72,5)
Median [IQR]	365 [363; 367]	365 [362; 370]
Minimum; Maximum	36; 424	7; 511
<b>Sicherheitsendpunkte / unerwünschte Ereignisse (bis zum Safety Follow-up)</b>		
Mittelwert (SD)	388,4 (40,6)	371,5 (80,5)
Median [IQR]	393 [390; 398]	393 [387; 399]
Minimum; Maximum	36; 461	7; 515
IQR: Interquartilsabstand von Quartil 1 bis Quartil 3; N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-28: Behandlungsdauer der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

<b>Behandlungsdauer in Wochen</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=133)</b>	<b>Insulin lispro (N=124)</b>
Mittelwert (SD)	47,64 (12,412)	49,38 (10,168)
Median	52,00	52,00
Minimum; Maximum	1,0-55,1	2,1-56,0
N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

<b>Beobachtungsdauer in Tagen</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=133)</b>	<b>Insulin lispro (N=124)</b>
<b>Wirksamkeitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte (bis Woche 52)</b>		
Mittelwert (SD)	352,2 (52,2)	354,4 (52,1)
Median [IQR]	365 [362; 365]	365 [364; 369]
Minimum; Maximum	42; 387	50; 393
<b>Sicherheitsendpunkte / unerwünschte Ereignisse (bis zum Safety Follow-up)</b>		
Mittelwert (SD)	379,1 (59,2)	382,2 (58,9)
Median [IQR]	393 [391; 395]	393 [391; 399]
Minimum; Maximum	42; 427	50; 434
IQR: Interquartilsabstand von Quartil 1 bis Quartil 3; N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung		

#### 4.3.1.2.1.5 Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

In die Studie SURPASS-6 wurden Erwachsene mit T2DM eingeschlossen, deren T2DM unter Behandlung mit Insulin glargin (U100) +/- Metformin, unzureichend kontrolliert war und die seit mindestens 90 Tagen vor Visite 1 mit einem Basalinsulin (1-2-mal tgl.) und 0-2 OAD (Metformin/Sulfonylharnstoff/DPP-4-Hemmer) behandelt wurden. Die unzureichende Blutzuckerkontrolle war definiert als HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 7,5% und 11% (beide inklusive). Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug in Teilanwendungsgebiet d1 8,82% (Tirzepatid gepoolt) bzw. 8,84% (Insulin lispro) (siehe Tabelle 4-20) und in Teilanwendungsgebiet d2 8,73% (Tirzepatid gepoolt) bzw. 8,65% (Insulin lispro) (siehe Tabelle 4-21). Diese Werte liegen somit über der Obergrenze des in den aktuellen Leitlinien genannten diesbezüglichen Zielwerts [8]. Ebenso lag der mittlere Serumglukose-Wert (nüchtern) der eingeschlossenen Patienten in Teilanwendungsgebiet d1 mit 158,89 mg/dL (Tirzepatid gepoolt) bzw. mit 158,71 mg/dL (Insulin lispro) (siehe Tabelle 4-20) und in Teilanwendungsgebiet d2 mit 155,96 mg/dL (Tirzepatid gepoolt) bzw. mit 143,45 mg/dL (Insulin lispro) (siehe Tabelle 4-21) über der Obergrenze des Zielwerts für (venöse) Plasmaglukose von 125 mg/dL [8]. Die eingeschlossenen Patienten können daher als Patienten mit nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle im Sinne des Anwendungsgebiets

betrachtet werden. Entsprechende Angaben für die Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 finden sich in Anhang 4-I.1.4.

Vor der Randomisierung zur Studienmedikation erfolgte eine Optimierung der Insulin glargin-Therapie, je nach patientenindividueller Vortherapie (siehe Abbildung 3). Die diesbezügliche Vorgabe des G-BA aus der G-BA Beratung, dass patientenindividuell vereinbarte Therapieziele durch Anpassungen bei Studienbeginn erreicht werden sollen, kann daher als umgesetzt angesehen werden [129].

Die Studienteilnehmer wurden randomisiert und einem der Tirzepatid-Studienarme (5 mg/10 mg/15 mg) oder Insulin lispro zugeteilt. Die Patienten im Vergleichsarm erhielten somit ein Basal-Bolus-Insulinregime. Eine derartige Therapieeskalation auf eine ICT stellt gemäß G-BA Beratung [1] eine adäquate Umsetzung der zVT in beiden Teilanwendungsgebieten (siehe Abschnitt 4.2.1) dar. Ca. 84% der Patienten der Studie SURPASS-6 (Teilanwendungsgebiet d1: 85%; Teilanwendungsgebiet d2: 82%) erhielten neben der ICT eine Therapie mit Metformin [30]. Dies ist konsistent mit aktuellen Leitlinienempfehlungen, die Metformin nach wie vor als Mittel der ersten Wahl ansehen, wobei ein Absetzen in höheren Therapiestufen nicht vorgesehen ist [7]. Bezüglich des Merkmals „Behandlung mit Metformin zu Baseline“ ergaben sich zudem keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass dieses Subgruppenmerkmal einen relevanten Effekt auf die untersuchten Endpunkte hat (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11)

Die Studienmedikationen Insulin glargin und Insulin lispro wurden entsprechend der im Studienprotokoll definierten Algorithmen titriert (Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3, bzw. Tabelle 4-22 bzw. Tabelle 4-24). Die Zielwerte dieser Algorithmen entsprechen den diesbezüglichen Zielwerten der aktuellen Praxisempfehlungen [8]. 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 (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3). Zusätzlich wurde im Studienprotokoll festgelegt, dass die Prüfarzte in Bezug auf die in der Studie eingesetzten Insulintherapien 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. Das klinische Urteilvermögen des Prüfarztes musste eingesetzt werden, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Gemäß Protokoll war es dem Prüfarzt freigestellt, nach dessen Maßgabe vom Algorithmus abzuweichen [31]. Eine den individuellen Bedürfnissen der Patienten entsprechende Insulintherapie war während der Studie somit jederzeit gewährleistet (zum Verlauf der Insulindosierungen siehe Abbildung 4 und Abbildung 5 bzw. Anhang 4-G.1.1 (Teilanwendungsgebiet d1) bzw. Abbildung 6 und Abbildung 7 bzw. Anhang 4-H.1.1 (Teilanwendungsgebiet d2); entsprechende Angaben für die Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 finden sich in Anhang 4-I.1.8). Die Individualität der Insulintherapie wird unterstrichen durch die vom Titrationsalgorithmus dokumentierten Abweichungen: Die häufigsten Gründe hierfür waren Angst vor Hypoglykämien (Entscheidung des Patienten)

sowie Risiko für Hypoglykämien (Entscheidung des Prüfarztes) [30]. Entsprechend zeigten sich in den Studienarmen keine Hinweise auf eine Über- oder Untertherapie (siehe Tabelle 4-30 bzw. Tabelle 4-31; entsprechende Angaben für die Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 finden sich in Anhang 4-I.1.4): Alle im Verlauf der Studie gemessenen Werte lagen im von den Praxisempfehlungen der DDG [8] diesbezüglichen empfohlenen Zielkorridor bzw. nahe daran.

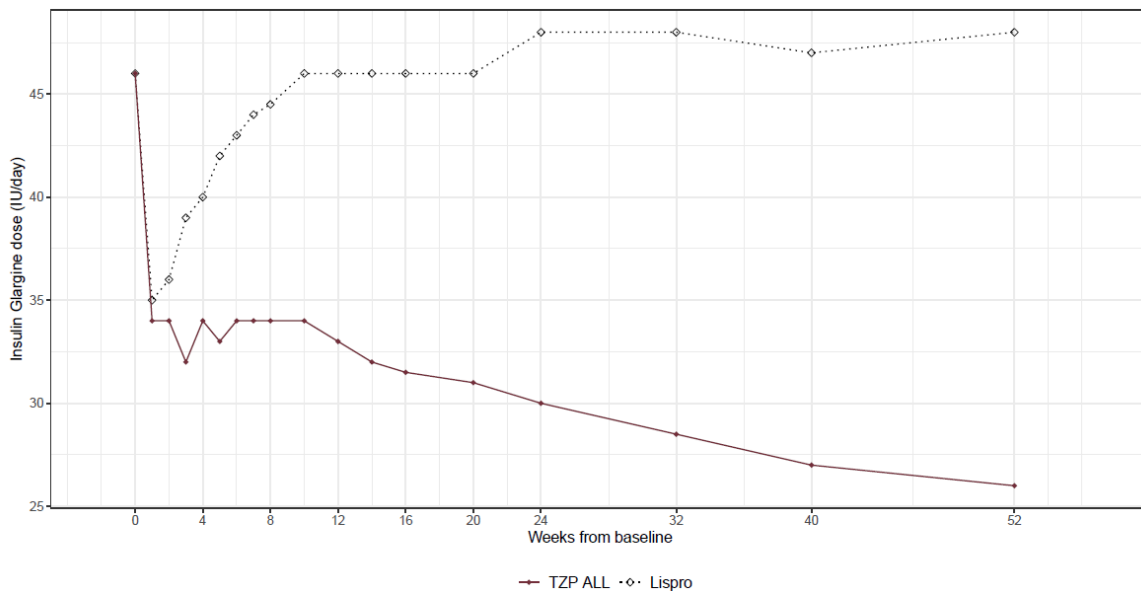


Abbildung 4: Verlauf der mittleren täglichen Insulin glargin-Dosis; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

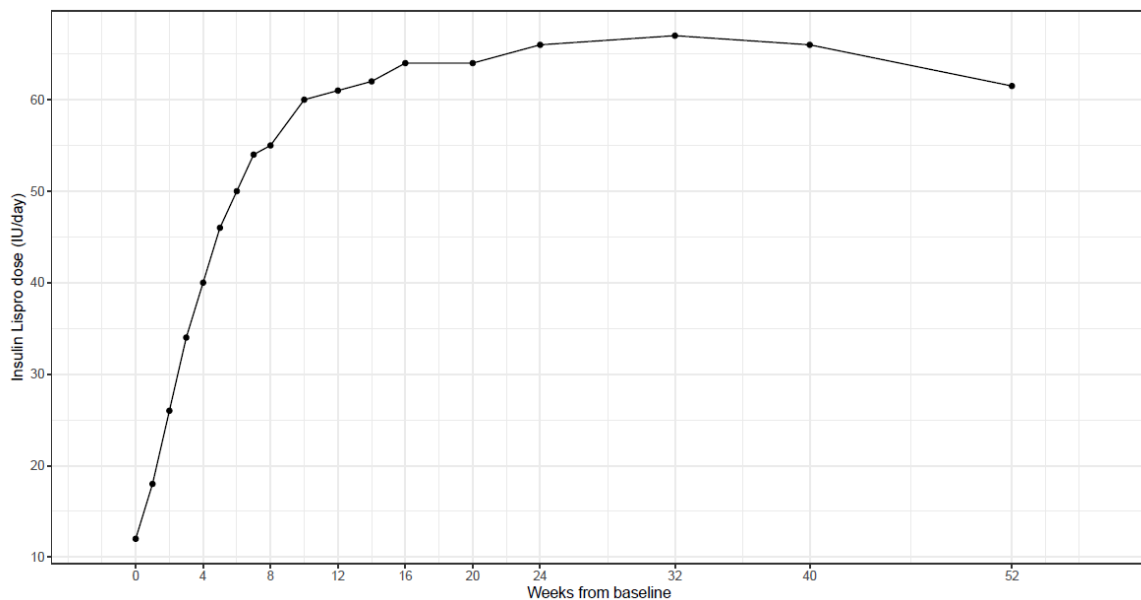


Abbildung 5: Verlauf der mittleren täglichen Insulin lispro-Dosis; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d1

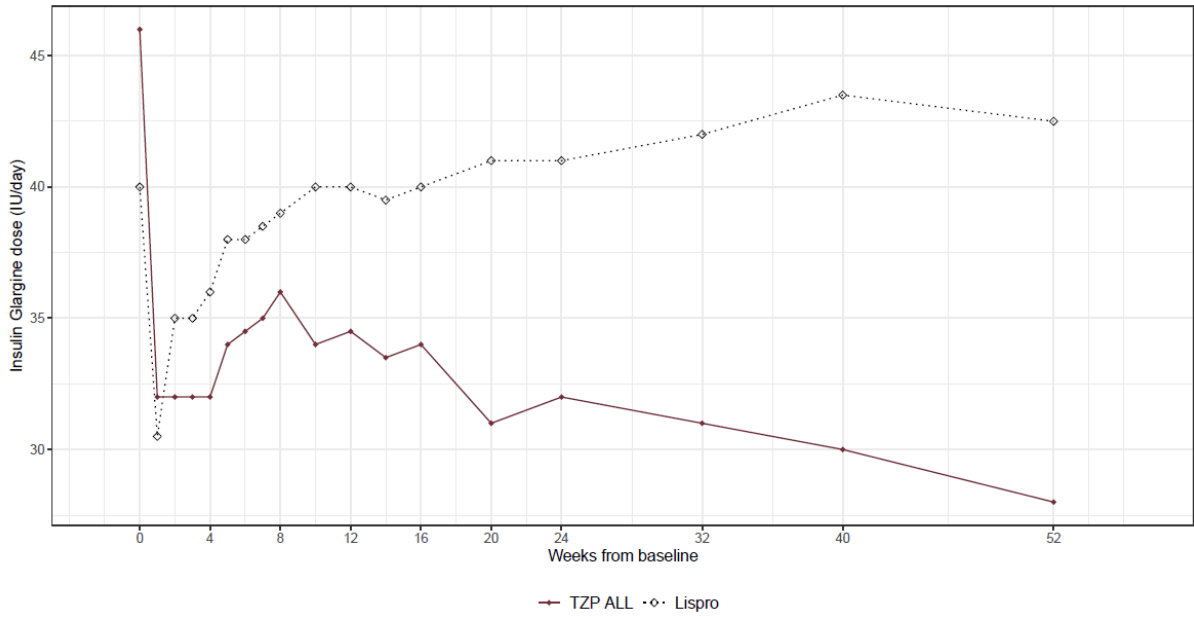


Abbildung 6: Verlauf der mittleren täglichen Insulin glargin-Dosis; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d2

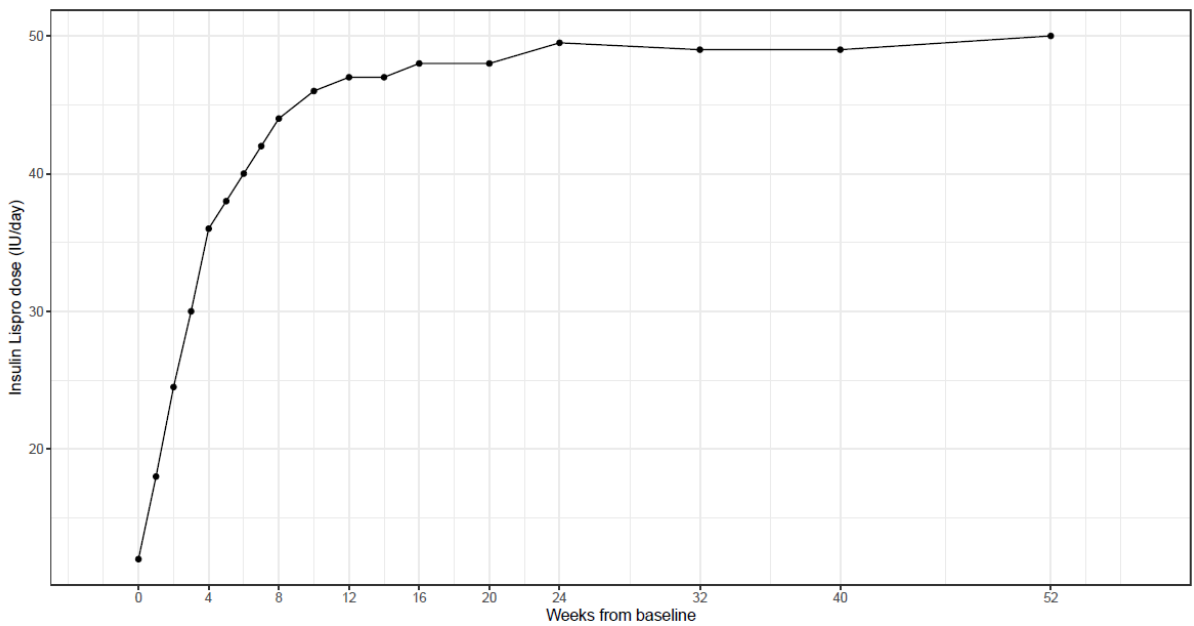


Abbildung 7: Verlauf der mittleren täglichen Insulin lispro-Dosis; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d2

Tabelle 4-30: Werte der Blutzuckerselbstmessung im Studienverlauf; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

Zeitpunkt	Nüchternblutzucker (vor Frühstück) in mg/dL				Postprandialer (2 Stunden) Blutzucker (mg/dL)			
	Tirzepatid gepoolt		Insulin lispro		Tirzepatid gepoolt		Insulin lispro	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	Tages-MW (SD)	n	Tages-MW (SD)
Baseline	517	144,8 (41,59)	468	146,1 (42,02)	517	210,8 (52,39)	465	212,5 (51,26)
Woche 24	491	110,7 (20,80)	434	128,6 (28,53)	487	137,3 (30,34)	426	144,8 (31,17)
Woche 40	478	109,0 (17,64)	401	127,2 (28,88)	474	134,7 (29,80)	395	144,2 (30,40)
Woche 52	464	112,2 (20,83)	398	124,9 (27,12)	463	136,0 (30,20)	394	141,6 (31,27)

dL: Deziliter; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-31: Werte der Blutzuckerselbstmessung im Studienverlauf; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

Zeitpunkt	Nüchternblutzucker (vor Frühstück) in mg/dL				Postprandialer (2 Stunden) Blutzucker (mg/dL)			
	Tirzepatid gepoolt		Insulin lispro		Tirzepatid gepoolt		Insulin lispro	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	Tages-MW (SD)	n	Tages-MW (SD)
Baseline	118	135,8 (34,69)	109	137,8 (37,99)	118	202,2 (44,01)	107	200,7 (47,35)
Woche 24	118	110,8 (19,62)	102	125,6 (24,64)	117	137,9 (28,33)	97	143,2 (27,53)
Woche 40	111	115,6 (45,25)	96	124,7 (25,06)	110	136,9 (26,75)	92	145,3 (28,96)
Woche 52	111	111,9 (19,35)	98	123,3 (21,85)	110	138,5 (37,40)	94	147,0 (30,33)

dL: Deziliter; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung

Das Studienprotokoll gab vor, dass die Patienten während der Studie neben der eigentlichen Studienmedikation eine optimierte Therapie bezüglich Diabetes-assoziierten Komorbiditäten erhalten sollen [31]. 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 8 und Abbildung 9 (Teilanwendungsgebiet d1) bzw. Abbildung 11 und Abbildung 12 (Teilanwendungsgebiet d2); entsprechende Angaben für die Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 finden sich in Anhang 4-I.1.6). Zudem zeigen die in Tabelle 4-32 bis Tabelle 4-35 aufgeführten Veränderungen der antihypertensiven bzw. lipidsenkenden Therapien von Baseline über den Studienverlauf hinweg, dass die diesbezüglichen Therapien auf einem konstant hohen Niveau gehalten wurden (entsprechende Angaben für die Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 finden sich in Anhang 4-I.1.5).

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 4-32: Veränderung der antihypertensiven Therapie der Studienpopulation; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=584) n (%)	Insulin lispro (N=584) n (%)
ACE-Hemmer und Calciumkanal-Blocker		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,2)	5 (0,9)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	0 (0,0)	1 (0,2)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	0 (0,0)	1 (0,2)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,2)	5 (0,9)
ACE-Hemmer und Diuretika		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	9 (1,5)	3 (0,5)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	9 (1,5)	3 (0,5)
ACE-Hemmer, andere Kombinationen		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	3 (0,5)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	3 (0,5)	0 (0,0)
ACE-Hemmer		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	174 (29,8)	191 (32,7)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	11 (1,9)	8 (1,4)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	5 (0,9)	4 (0,7)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	165 (28,3)	186 (31,8)
Aldosteronantagonisten		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	11 (1,9)	15 (2,6)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	4 (0,7)	3 (0,5)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	15 (2,6)	18 (3,1)

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=584) n (%)	Insulin lispro (N=584) n (%)
Alpha- und Beta-Blocker		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	29 (5,0)	25 (4,3)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	0 (0,0)	1 (0,2)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,2)	5 (0,9)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	30 (5,1)	29 (5)
Alpha-Adrenozeptorantagonisten		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	9 (1,5)	3 (0,5)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,2)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	10 (1,7)	3 (0,5)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,2)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,2)	0 (0,0)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Diuretika		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	4 (0,7)	4 (0,7)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,2)	2 (0,3)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	5 (0,9)	5 (0,9)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), andere Kombinationen		
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,2)	0 (0,0)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	197 (33,7)	202 (34,6)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	6 (1,0)	4 (0,7)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie mit einer anderen Therapie der gleichen Klasse getauscht	2 (0,3)	3 (0,5)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	10 (1,7)	15 (2,6)



ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=584) n (%)	Insulin lispro (N=584) n (%)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	200 (34,2)	211 (36,1)
Antihypertensiva zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	2 (0,3)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	0 (0,0)	1 (0,2)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	2 (0,3)	1 (0,2)
Benzothiazepin-Derivate		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	3 (0,5)	1 (0,2)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	3 (0,5)	1 (0,2)
Betablocker, nicht-selektiv		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	4 (0,7)	8 (1,4)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	4 (0,7)	8 (1,4)
Beta-Blocker, selektiv		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	120 (20,5)	112 (19,2)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	3 (0,5)	4 (0,7)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie mit einer anderen Therapie der gleichen Klasse getauscht	1 (0,2)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	8 (1,4)	5 (0,9)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	124 (21,2)	112 (19,2)
Beta Blocker selektiv und andere Diuretika		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,2)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,2)	0 (0,0)
Dihydropyridin-Derivate		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	118 (20,2)	110 (18,8)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	6 (1,0)	11 (1,9)

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=584) n (%)	Insulin lispro (N=584) n (%)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie mit einer anderen Therapie der gleichen Klasse getauscht	0 (0,0)	1 (0,2)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	9 (1,5)	14 (2,4)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	118 (20,2)	113 (19,3)
Schleifendiuretika und Kalium-sparende Wirkstoffe		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,2)	0 (0,0)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	1 (0,2)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,2)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydrazinophthalazin-Derivative		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	0 (0,0)	3 (0,5)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	0 (0,0)	1 (0,2)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	0 (0,0)	4 (0,7)
Imidazolinrezeptoragonisten		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	16 (2,7)	14 (2,4)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,2)	2 (0,3)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	16 (2,7)	16 (2,7)
Low-Ceiling Diuretika und andere Kalium-sparende Wirkstoffe		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,2)	3 (0,5)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	1 (0,2)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,2)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,2)	3 (0,5)
Methyldopa		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,2)	0 (0,0)

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=584) n (%)	Insulin lispro (N=584) n (%)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	1 (0,2)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	0 (0,0)	1 (0,2)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (0,2)
Andere Kalium sparende Mittel		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	0 (0,0)	1 (0,2)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (0,2)
Phenylalkylamin-Derivative		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	0 (0,0)	3 (0,5)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	0 (0,0)	3 (0,5)
Sulfonamide		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	64 (11,0)	68 (11,6)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	2 (0,3)	1 (0,2)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie mit einer anderen Therapie der gleichen Klasse getauscht	2 (0,3)	1 (0,2)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	7 (1,2)	13 (2,2)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	67 (11,5)	79 (13,5)
Thiazide		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	71 (12,2)	83 (14,2)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	4 (0,7)	1 (0,2)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	11 (1,9)	9 (1,5)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	76 (13)	90 (15,4)
ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) Patienten mit Therapie		

Tabelle 4-33: Veränderung der antihypertensiven Therapie der Studienpopulation; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=133) n (%)	Insulin lispro (N=124) n (%)
ACE-Hemmer und Calciumkanal-Blocker		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,8)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,8)	0 (0,0)
ACE-Hemmer und Diuretika		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,8)	4 (3,2)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	0 (0,0)	1 (0,8)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,8)	3 (2,4)
ACE-Hemmer, andere Kombinationen		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,8)	3 (2,4)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,8)	3 (2,4)
ACE-Hemmer		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	52 (39,1)	45 (36,3)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	1 (0,8)	1 (0,8)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,8)	3 (2,4)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	51 (38,3)	47 (37,9)
Aldosteronantagonisten		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	11 (8,3)	9 (7,3)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	1 (0,8)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,8)	2 (1,6)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	11 (8,3)	11 (8,9)
Alpha- und Beta-Blocker		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	11 (8,3)	14 (11,3)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	0 (0,0)	1 (0,8)

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=133) n (%)	Insulin lispro (N=124) n (%)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	11 (8,3)	13 (10,5)
Alpha-Adrenozeptorantagonisten		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	4 (3,0)	4 (3,2)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	0 (0,0)	1 (0,8)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	4 (3,0)	5 (4,0)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	0 (0,0)	1 (0,8)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	0 (0,0)	1 (0,8)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Diuretika		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	2 (1,5)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	2 (1,5)	0 (0,0)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), andere Kombinationen		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,8)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,8)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	2 (1,5)	0 (0,0)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	47 (35,3)	45 (36,3)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	2 (1,5)	0 (0,0)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie mit einer anderen Therapie der gleichen Klasse getauscht	1 (0,8)	2 (1,6)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	0 (0,0)	3 (2,4)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	45 (33,8)	47 (37,9)
Benzothiazepin-Derivate		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	0 (0,0)	4 (3,2)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	0 (0,0)	4 (3,2)

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=133) n (%)	Insulin lispro (N=124) n (%)
Betablocker, nicht-selektiv		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	2 (1,5)	1 (0,8)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,8)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	3 (2,3)	1 (0,8)
Beta-Blocker, selektiv		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	66 (49,6)	57 (46)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	1 (0,8)	2 (1,6)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,8)	3 (2,4)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	66 (49,6)	55 (44,4)
Beta Blocker selektiv und andere Diuretika		
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,8)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,8)	0 (0,0)
Dihydropyridin-Derivate		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	54 (40,6)	39 (31,5)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	1 (0,8)	1 (0,8)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie mit einer anderen Therapie der gleichen Klasse getauscht	1 (0,8)	1 (0,8)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	0 (0,0)	1 (0,8)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	53 (39,8)	39 (31,5)
Schleifendiuretika und Kalium-sparende Wirkstoffe		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,8)	1 (0,8)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,8)	1 (0,8)
Hydrazinophthalazin-Derivative		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	4 (3)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	0 (0,0)	1 (0,8)

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=133) n (%)	Insulin lispro (N=124) n (%)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	4 (3,0)	1 (0,8)
Imidazolinrezeptoragonisten		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	9 (6,8)	8 (6,5)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,8)	0 (0,0)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	10 (7,5)	8 (6,5)
Low-Ceiling Diuretika und andere Kalium-sparende Wirkstoffe		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	0 (0,0)	1 (0,8)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	0 (0,0)	1 (0,8)
Methyldopa		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,8)	1 (0,8)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	0 (0,0)	1 (0,8)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,8)	0 (0,0)
Andere Kalium sparende Mittel		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	0 (0,0)	1 (0,8)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (0,8)
Phenylalkylamin-Derivative		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	0 (0,0)	1 (0,8)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (0,8)
Sulfonamide		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	36 (27,1)	25 (20,2)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie mit einer anderen Therapie der gleichen Klasse getauscht	1 (0,8)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,8)	3 (2,4)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	37 (27,8)	27 (21,8)
Thiazide		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	20 (15)	17 (13,7)

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=133) n (%)	Insulin lispro (N=124) n (%)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	1 (0,8)	1 (0,8)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	0 (0,0)	7 (5,6)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	19 (14,3)	23 (18,5)

ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) Patienten mit Therapie

Tabelle 4-34: Veränderung der lipidsenkenden Therapie der Studienpopulation; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d1

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=584) n (%)	Insulin lispro (N =584) n (%)
Wirkstoffe, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,2)	3 (0,5)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,2)	3 (0,5)
Fibrate		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	75 (12,8)	63 (10,8)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	5 (0,9)	3 (0,5)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie mit einer anderen Therapie der gleichen Klasse getauscht	1 (0,2)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	5 (0,9)	9 (1,5)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	74 (12,7)	70 (12,0)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	284 (48,6)	291 (49,8)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	8 (1,4)	4 (0,7)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie mit einer anderen Therapie der gleichen Klasse getauscht	1 (0,2)	1 (0,2)



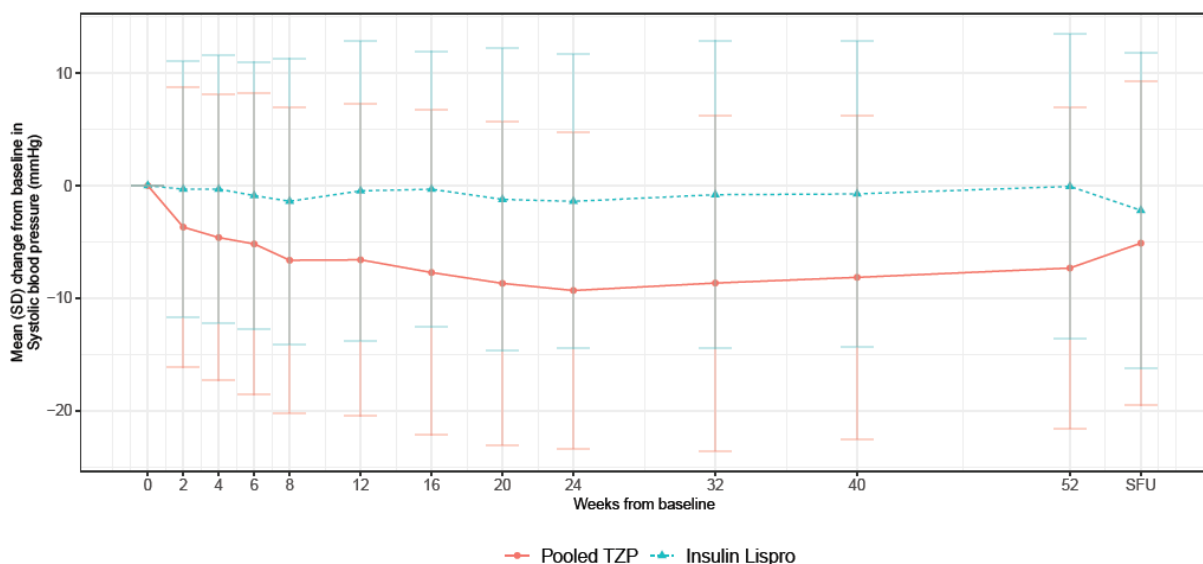
ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=584) n (%)	Insulin lispro (N =584) n (%)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	16 (2,7)	25 (4,3)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	292 (50,0)	311 (53,3)
Nikotinsäure und Derivate		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	0 (0,0)	2 (0,3)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	0 (0,0)	2 (0,3)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	13 (2,2)	20 (3,4)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	1 (0,2)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	2 (0,3)	4 (0,7)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	14 (2,4)	24 (4,1)
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) Patienten mit Therapie		

Tabelle 4-35: Veränderung der lipidsenkenden Therapie der Studienpopulation; SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d2

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=133) n (%)	Insulin lispro (N =124) n (%)
Wirkstoffe, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	1 (0,8)	2 (1,6)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	1 (0,8)	2 (1,6)
Fibrate		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	25 (18,8)	19 (15,3)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	1 (0,8)	1 (0,8)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	26 (19,5)	20 (16,1)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		

ATC-4 Name	Anteil Patienten mit (Veränderung der) Medikation	
	Tirzepatid gepoolt (N=133) n (%)	Insulin lispro (N =124) n (%)
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	99 (74,4)	102 (82,3)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie beendet	1 (0,8)	2 (1,6)
Zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation diese Therapie mit einer anderen Therapie der gleichen Klasse getauscht	2 (1,5)	0 (0,0)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	2 (1,5)	2 (1,6)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	100 (75,2)	102 (82,3)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen		
Behandlung mit dieser Therapie zu Studienbeginn	10 (7,5)	8 (6,5)
Diese Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen	3 (2,3)	1 (0,8)
Behandlung mit dieser Therapie zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation	13 (9,8)	9 (7,3)

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n (%): Anzahl (Anteil) Patienten mit Therapie



CfB: Change from Baseline; SD: Standard Deviation; SFU: Safety Follow-up; TZP: Tirzepatide; CVD: cardiovascular disease

Abbildung 8: Veränderung des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

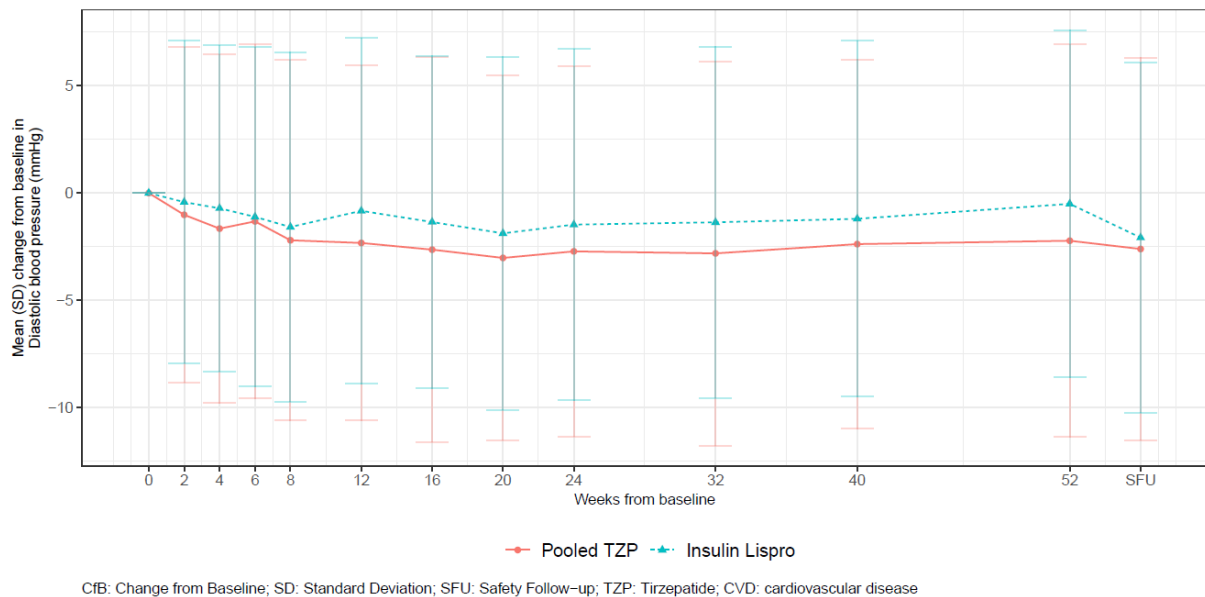


Abbildung 9: Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

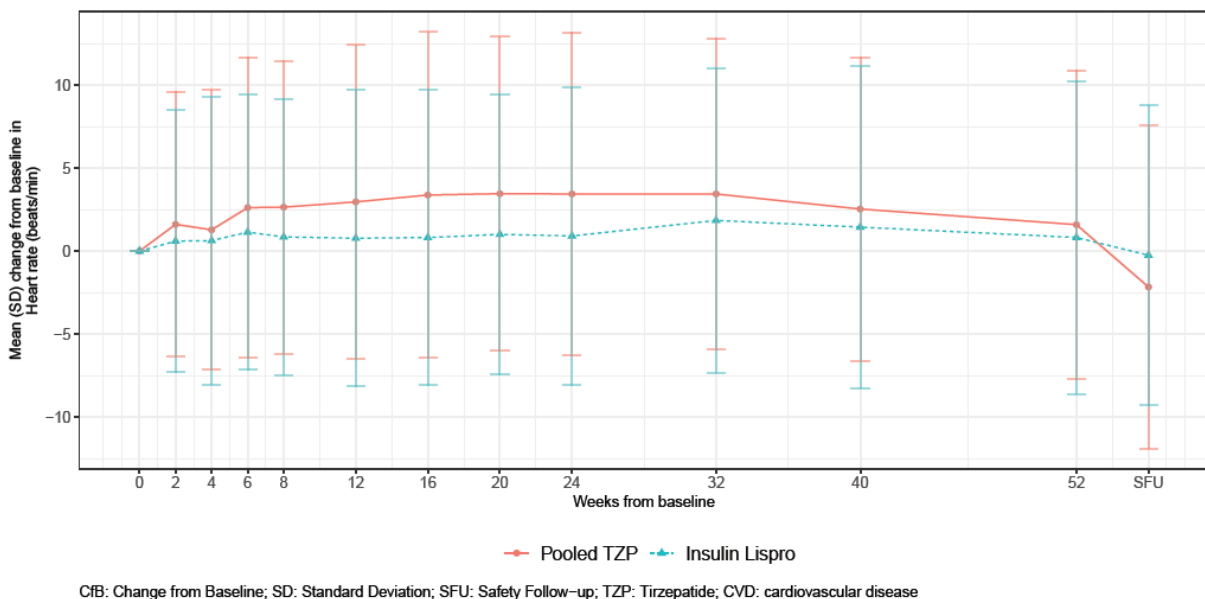


Abbildung 10: Veränderung der Herzfrequenz im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro (SURPASS-6, Teilpopulation d1)

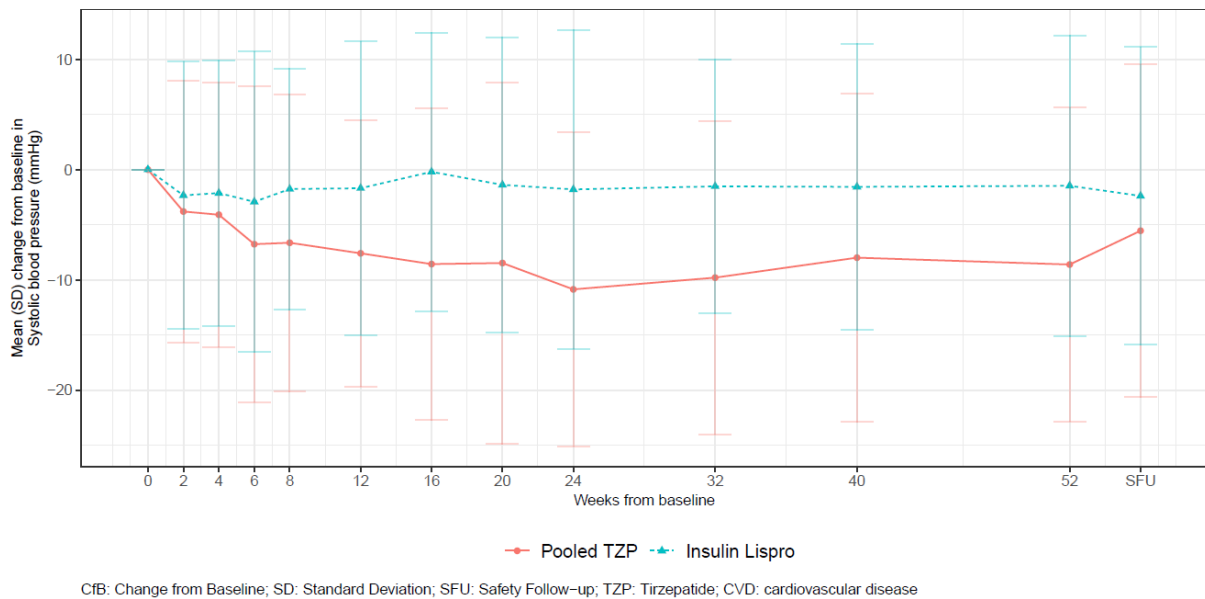


Abbildung 11: Veränderung des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

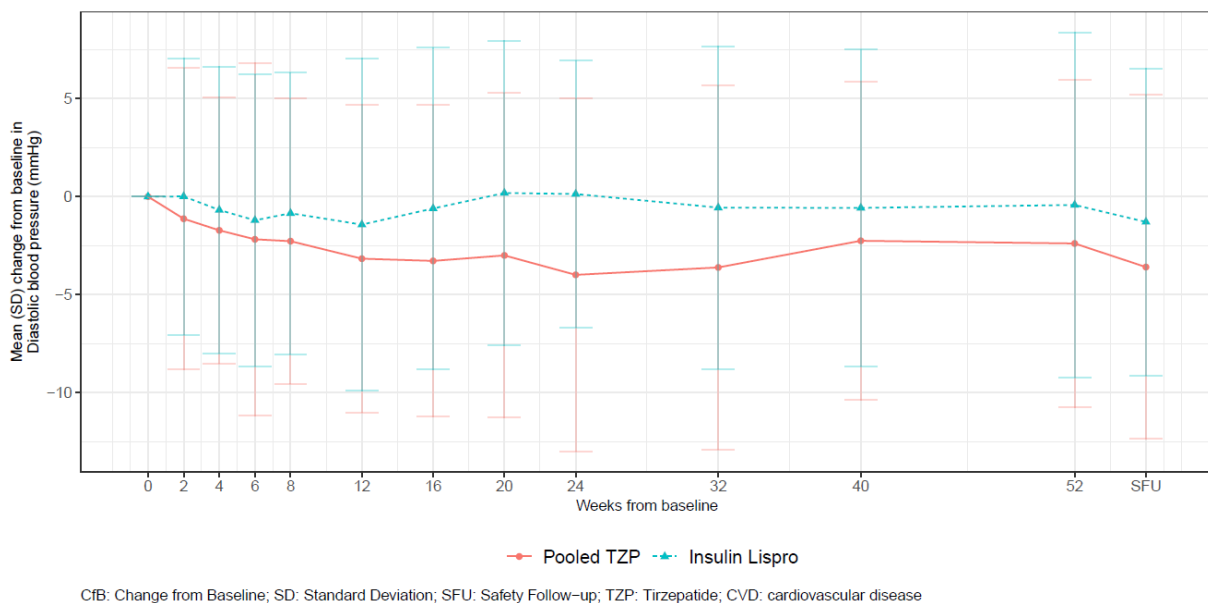


Abbildung 12: Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

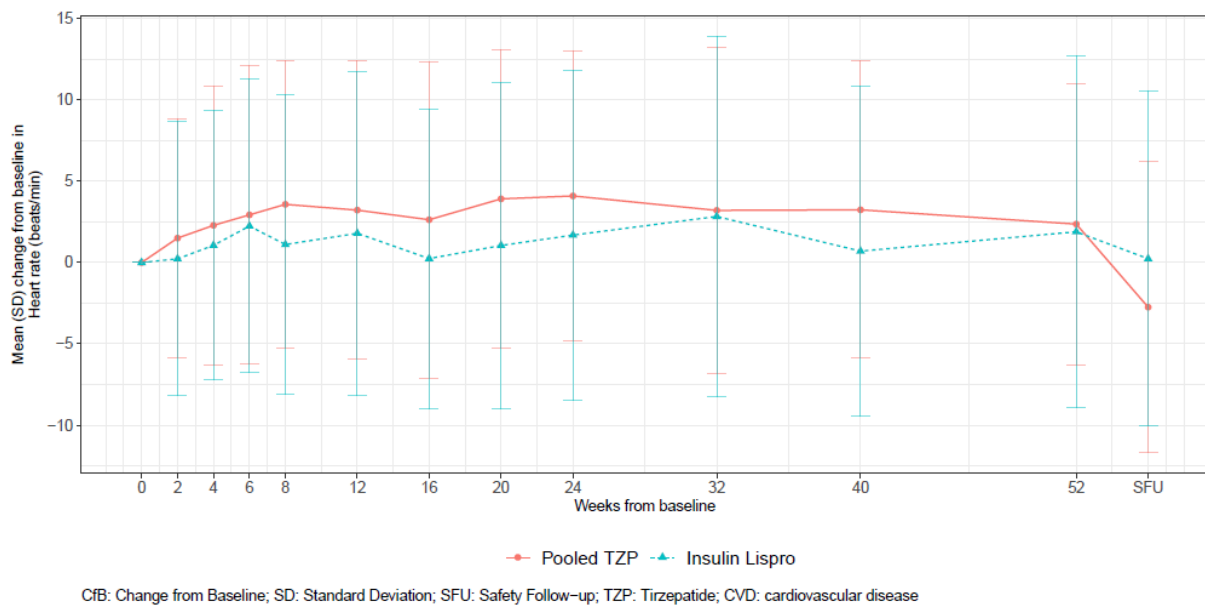


Abbildung 13: Veränderung der Herzfrequenz im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro (SURPASS-6, Teilpopulation d2)

#### **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 vs. nein) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. 4.3.1.3.11). Ca ein Drittel aller Patienten der Studie SURPASS-6 kamen aus einem OECD-Land, darunter auch Deutschland. In den bezüglich des Merkmals „OECD-Land“ durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Die in der Studie SURPASS-6 eingeschlossene Patientenpopulation war zudem vergleichbar mit im DMP T2DM Nordrhein eingeschriebenen Patienten bzw. zu insulinpflichtigen Patienten aus dem deutschen Versorgungsalltag (siehe Tabelle 4-36).

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

Tabelle 4-36: Gegenüberstellung von Charakteristika aus der Studienpopulation mit Daten aus dem Versorgungsalltag

Parameter	SURPASS-6 [30]	DMP Diabetes mellitus Typ 2 Nordrhein [142]	Krankenkassen-analyse AOK Plus [143]	Retrospektive Kohortenstudie [144]	DPV-Register [145]	DPV-Register [146]
Analyseart / Population	Klinische Studie	DMP Auswertung	Routinedatenanalyse n mit Patienten, die 2013-2015 eine Insulintherapie begonnen haben	Retrospektive Datenbankanalyse mit Patienten, die 2015-2016 Bolusinsulin erhielten	Patienten, die 2007-2020 eine Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonist begonnen haben und zuvor eine Therapie mit Insulin +/- OAD erhielten	Patienten, die mindestens 1 Jahr nach ihrer Diabetes-Diagnose eine Insulintherapie begonnen haben
N	1.425	573.876	7.475	16.447	7.603	5.057
Alter	58,8	68,5	69,5	62,5	60,3 <sup>a</sup>	68,7
Männlich	42,3%	52,1%	50,1%	58,0%	54,9%	55,0%
Kardiovaskuläre Komorbidität	18,0% <sup>c</sup>	18,5% <sup>d</sup>	-	-	-	-
Hypertonie	78,4%	81,1%	-	-	-	-
Koronare Herzkrankheit	9,1%	26,3%	-	-	-	-
Herzinsuffizienz	1,3% <sup>e</sup>	7,6%	-	-	-	-
Herzinfarkt	5,5%	4,7%	-	-	-	-
Schlaganfall	2,7%	4,5%	-	-	-	-
pAVK	5,8%	7,7%	-	-	-	-
Dyslipidämie	70,5%	65,5%	-	-	-	-
Retinopathie	15,5%	6,7%	-	-	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,2	-	31,1	31,9	36,1 <sup>a</sup>	30,1
Diabetesdauer (Jahre)	13,77	-	-	5,5	10,6 <sup>a</sup>	-

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

Parameter	SURPASS-6 [30]	DMP Diabetes mellitus Typ 2 Nordrhein [142]	Krankenkassen-analyse AOK Plus [143]	Retrospektive Kohortenstudie [144]	DPV-Register [145]	DPV-Register [146]
HbA <sub>1c</sub> -Wert (%) zu Studienbeginn	8,80	-	8,5	-	8,5	7,0
eGFR-Wert (mL/min)	89,0	-	-	-	74,4 <sup>a</sup>	-

Angaben sind Mittelwerte, sofern nicht anders gekennzeichnet.

„-“: Nicht berichtet

a: Median

b: Patienten aus der gesamten Stichprobe, die mit Insulin + Metformin als Regime begonnen haben

c: Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale zu Studienbeginn: 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

d: Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit

e: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; BMI: Body Mass Index; DMP: Disease Management Programm; DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; N: Anzahl Patienten (Anzahl Patienten mit Angaben zu bestimmten Parametern kann ggf. abweichen); OAD: Orales Antidiabetikum; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: Transitorische ischämische Attacke



Weiterhin entsprechen die NPG-Zielwerte des Titrationsalgorithmus von Insulin glargin und Insulin lispro in der Studie SURPASS-6 (100-125 mg/dL) den diesbezüglichen Vorgaben der aktuellen Praxisempfehlungen [8].

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 4-37: 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-6	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 [51]. 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 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zielgröße Endpunkt – Messinstrument	SURPASS-6
<b>Mortalität</b>	
Gesamtmortalität	•
<b>Morbidität</b>	
HbA <sub>1c</sub> -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	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36	•
<b>Sicherheit</b>	
Jegliche UE (Gesamtraten UE nach Schweregrad <sup>a</sup> ; 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); EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception (Fragebogen); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; 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  $\geq 3$ ) 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 4-39: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
SURPASS-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der Todesfälle zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 56 erfasst im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse.</li> <li>Todesfälle wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen und hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindeten Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert.</li> <li>Auswertung erfolgte im Safety Analysis Set</li> <li>Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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-6	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 (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.

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

#### 4.3.1.3.1.1 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b>Mortalität</b>					
<i>Gesamtmortalität</i>					
Todesfälle	3/584 (0,51)	10/584 (1,71)	0,300 [0,083; 1,085] 0,0905	0,296 [0,081; 1,082] 0,0905	-0,012 [-0,024; 0,000] 0,0905
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI 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					

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin lispro.

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

#### 4.3.1.3.1.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<b>Mortalität</b>					
<i>Gesamtmortalität</i>					
Todesfälle	4/133 (3,01)	1/124 (0,81)	3,729 [0,423; 32,912] 0,3716	3,814 [0,420; 34,600] 0,3716	0,022 [-0,011; 0,055] 0,3716
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI 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					

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin lispro.

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.



Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 HbA<sub>1c</sub>-Wert

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von HbA<sub>1c</sub>-Wert

Studie	Operationalisierung
SURPASS-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zwischen Baseline und Woche 52.</li> <li>• Der Anteil der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert <math>\leq 6,5\%</math> bzw. <math>&lt; 5,7\%</math> erreicht haben, wird ergänzend dargestellt.</li> <li>• Weitere Messungen erfolgten bei den folgenden Visiten: Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 40 (ebenfalls bei einem vorzeitigen Studienabbruch und bei der Safety-Follow-up-Visite).</li> <li>• Die Bestimmung der HbA<sub>1c</sub>-Werte erfolgte in einem Zentrallabor.</li> <li>• Auswertung erfolgte im FAS</li> <li>• Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
FAS: Full Analysis Set; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin	

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „HbA<sub>1c</sub>-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-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
HbA <sub>1c</sub> : 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 „HbA<sub>1c</sub>-Wert“ 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 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)**

##### **4.3.1.3.2.1.1 Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

<b>Studie</b> <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> (N=584)	<b>Insulin lispro</b> (N=584)	<b>Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro</b>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	
HbA <sub>1c</sub>	584 8,82 (0,99)	584 8,84 (0,95)	
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Differenz Δ</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>

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

<b>Studie</b> <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> <b>(N=584)</b>	<b>Insulin lispro</b> <b>(N=584)</b>	<b>Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro</b>
Woche 4	570 -0,755 (0,025)	554 -0,465 (0,026)	-0,290 [-0,36; -0,22] <0,0001 -0,4807 [-0,60; -0,36]
Woche 8	570 -1,519 (0,033)	557 -1,052 (0,034)	-0,467 [-0,56; -0,37] <0,0001 -0,5864 [-0,71; -0,47]
Woche 12	568 -1,997 (0,038)	551 -1,391 (0,040)	-0,606 [-0,71; -0,50] <0,0001 -0,6572 [-0,78; -0,54]
Woche 16	566 -2,306 (0,041)	545 -1,585 (0,045)	-0,721 [-0,84; -0,60] <0,0001 -0,7157 [-0,84; -0,59]
Woche 20	568 -2,399 (0,042)	535 -1,597 (0,050)	-0,801 [-0,93; -0,67] <0,0001 -0,7416 [-0,86; -0,62]
Woche 24	568 -2,409 (0,044)	538 -1,550 (0,052)	-0,859 [-0,99; -0,73] <0,0001 -0,7644 [-0,89; -0,64]
Woche 40	556 -2,325 (0,049)	524 -1,272 (0,058)	-1,054 [-1,20; -0,90] <0,0001 -0,8469 [-0,97; -0,72]
Woche 52	566 -2,204 (0,051)	512 -1,163 (0,060)	-1,041 [-1,20; -0,89] <0,0001 -0,8077 [-0,93; -0,68]

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung*Visite, Land/gepooltes Land, Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) wurden als feste Effekte und HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen.</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>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; 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>			

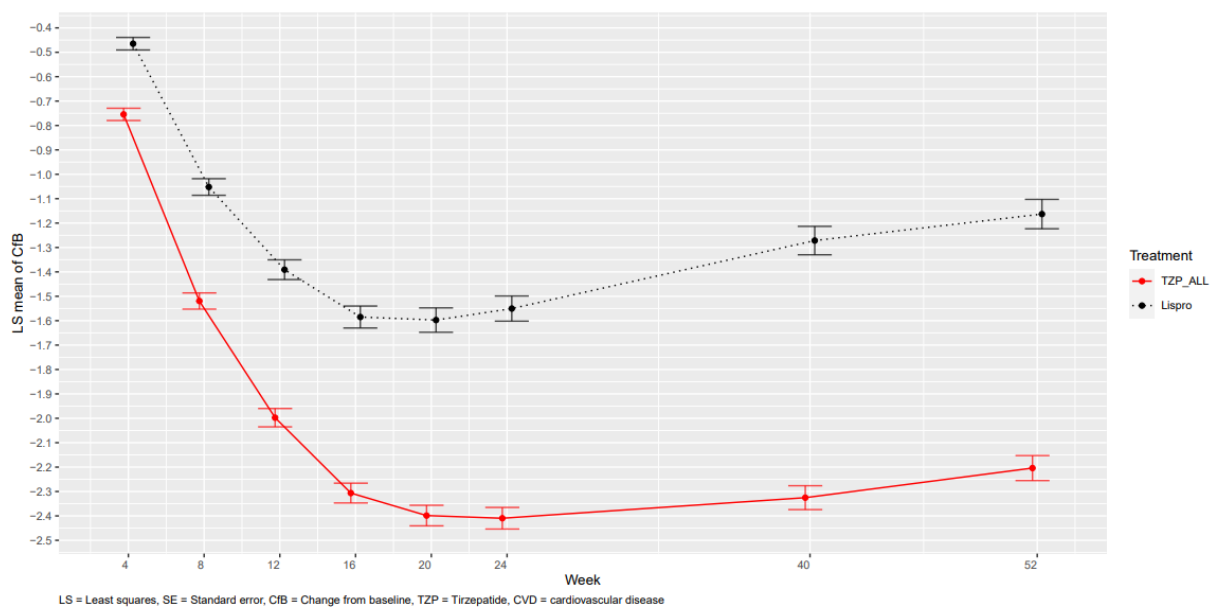


Abbildung 14: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des HbA<sub>1c</sub>-Wertes im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

#### 4.3.1.3.2.1.2 Anteil der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤6,5% bzw. <5,7% erreicht haben

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten, die den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=572)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤6,5%</i>					
Woche 4	23/570 (4,0)	13/554 (2,3)	1,72 [0,88; 3,37] 0,111	1,74 [0,78; 3,90] 0,175	0,02 [0,00; 0,04] 0,094
Woche 8	142/570 (24,9)	47/557 (8,4)	2,95 [2,17; 4,01] <0,001	4,89 [3,26; 7,32] <0,001	0,16 [0,12; 0,21] <0,001
Woche 12	262/568 (46,1)	97/551 (17,6)	2,62 [2,14; 3,20] <0,001	5,06 [3,73; 6,87] <0,001	0,29 [0,23; 0,34] <0,001
Woche 16	334/566 (59,0)	148/545 (27,2)	2,16 [1,85; 2,52] <0,001	4,34 [3,32; 5,68] <0,001	0,32 [0,26; 0,37] <0,001
Woche 20	364/568 (64,1)	169/535 (31,6)	2,03 [1,77; 2,33] <0,001	4,21 [3,24; 5,46] <0,001	0,32 [0,27; 0,38] <0,001
Woche 24	371/568 (65,3)	149/538 (27,7)	2,36 [2,03; 2,74] <0,001	5,34 [4,09; 6,97] <0,001	0,38 [0,32; 0,43] <0,001
Woche 40	365/556 (65,6)	127/524 (24,2)	2,71 [2,31; 3,19] <0,001	6,51 [4,94; 8,58] <0,001	0,41 [0,36; 0,47] <0,001
Woche 52	337/566 (59,5)	113/512 (22,1)	2,70 [2,26; 3,22] <0,001	5,71 [4,32; 7,54] <0,001	0,38 [0,32; 0,43] <0,001
<i>Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt;5,7%</i>					
Woche 4	3/570 (0,5)	1/554 (0,2)	2,94 [0,31; 28,20] 0,349	0,72 [0,04; 13,27] 0,827	0,01 [-0,04; 0,05] 0,810
Woche 8	10/570 (1,8)	1/557 (0,2)	9,82 [1,26; 76,47] 0,029	8,97 [1,10; 72,87] 0,040	0,03 [-0,01; 0,06] 0,111
Woche 12	39/568 (6,9)	6/551 (1,1)	6,28 [2,68; 14,70] <0,001	6,82 [2,83; 16,42] <0,001	0,06 [0,03; 0,09] <0,001
Woche 16	84/566 (14,8)	8/545 (1,5)	10,03 [4,90; 20,51] <0,001	12,18 [5,80; 25,59] <0,001	0,14 [0,10; 0,17] <0,001
Woche 20	113/568 (19,9)	17/535 (3,2)	6,25 [3,81; 10,26] <0,001	7,75 [4,57; 13,16] <0,001	0,17 [0,13; 0,20] <0,001
Woche 24	113/568 (19,9)	17/538 (3,2)	6,25 [3,81; 10,26] <0,001	7,68 [4,53; 13,03] <0,001	0,17 [0,13; 0,20] <0,001

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=572)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Woche 40	116/556 (20,9)	9/524 (1,7)	12,12 [6,22; 23,64] <0,001	15,84 [7,91; 31,72] <0,001	0,19 [0,16; 0,23] <0,001
Woche 52	113/566 (20,0)	11/512 (2,1)	9,26 [5,05; 17,01] <0,001	12,04 [6,36; 22,78] <0,001	0,18 [0,14; 0,21] <0,001

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

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.

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<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; 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

#### 4.3.1.3.2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes

Hinsichtlich der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) bei allen Erhebungszeitpunkten für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro. Die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert war zu jedem Erhebungszeitpunkt klinisch relevant. Für die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 52 ergab sich bei vergleichbaren Ausgangswerten ein Unterschied (Tirzepatid gepoolt minus Insulin lispro) in Höhe von -1,041% [-1,20; -0,89]; p<0,0001. Das Hedges' g betrug -0,8077 [-0,93; -0,68]. Für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme zeigte sich im grafischen Verlauf zu allen Erhebungszeitpunkten eine deutlich stärkere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber Insulin lispro (siehe Abbildung 14).

Hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤6,5% bzw. <5,7% erreicht haben, zeigte sich ab dem Erhebungszeitpunkt Woche 8 für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro.

Die oben beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt HbA<sub>1c</sub> stellen vor dem Hintergrund des deutlich und statistisch signifikant reduzierten Hypoglykämierisikos (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.1) sowie einer mittleren Erkrankungsdauer von >13 Jahren (siehe

Tabelle 4-20) eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Im gepoolten Tirzepatid-Studienarm konnten insgesamt 81 von 584 (ca. 14%) Patienten die Behandlung mit Insulin glargin beenden (siehe Anhang 4-G.3). Zum Zeitpunkt des Beendens der Behandlung mit Insulin glargin hatte keiner dieser Patienten eine Hypoglykämie, im Zeitraum seit der letzten Visite vor dem Beenden von Insulin glargin war dies bei nur einem Patienten der Fall. Der mediane HbA<sub>1c</sub>-Wert lag zur Visite des Behandlungsendes mit Insulin glargin bei 5,90% und zur Visite vor dem Ende der Behandlung mit Insulin-glargin bei 5,70%; die entsprechenden Werte der Blutzuckerselbstmessung bei im Median 6,31 bzw. 6,22 mmol/L und damit im nicht-diabetischen Bereich [147]. Relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Tirzepatid-Studienarmen waren diesbzgl. nicht zu verzeichnen. Neben den oben beschriebenen Ergebnissen zum Endpunkt HbA<sub>1c</sub> liefern diese Angaben zu den Patienten, die ihre Behandlung mit Insulin glargin beenden konnten, weitere Hinweise auf die hochwirksame blutzuckersenkende Wirkung von Tirzepatid, und dies trotz einer mittleren Erkrankungsdauer von >13 Jahren (siehe Tabelle 4-20).

#### 4.3.1.3.2.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)

##### 4.3.1.3.2.2.1 Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6;

Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	
HbA <sub>1c</sub>	132 8,71 (0,98)	124 8,65 (0,97)	
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Differenz Δ</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>
Woche 4	130 -0,697 (0,049)	119 -0,466 (0,047)	-0,231 [-0,37; -0,09] 0,0011 -0,4283 [-0,68; -0,18]
Woche 8	127 -1,280 (0,067)	121 -0,951 (0,061)	-0,328 [-0,51; -0,15] 0,0004 -0,4591 [-0,71; -0,21]
Woche 12	128 -1,673 (0,070)	120 -1,220 (0,079)	-0,453 [-0,66; -0,24] <0,0001 -0,5465 [-0,80; -0,29]
Woche 16	129 -1,942 (0,073)	121 -1,388 (0,087)	-0,554 [-0,78; -0,33] <0,0001 -0,6228 [-0,88; -0,37]



<b>Studie</b> <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> <b>(N=132)</b>	<b>Insulin lispro</b> <b>(N=124)</b>	<b>Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro</b>
Woche 20	127 -2,050 (0,082)	118 -1,373 (0,098)	-0,677 [-0,93; -0,43] <0,0001 -0,6814 [-0,94; -0,42]
Woche 24	128 -2,068 (0,090)	117 -1,313 (0,102)	-0,755 [-1,02; -0,49] <0,0001 -0,7144 [-0,97; -0,46]
Woche 40	122 -1,993 (0,095)	116 -1,113 (0,113)	-0,881 [-1,17; -0,59] <0,0001 -0,7779 [-1,04; -0,51]
Woche 52	123 -1,935 (0,102)	117 -1,086 (0,111)	-0,849 [-1,14; -0,55] <0,0001 -0,7299 [-0,99; -0,47]
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung*Visite, Land/gepooltes Land, und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) wurden als feste Effekte, und HbA<sub>1c</sub>Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen.</p> <p><math>\Delta</math> entspricht der mittleren Änderung gegenüber Baseline. Die Differenz <math>\Delta</math> entspricht dem Behandlungsarmunterschied.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; 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>			

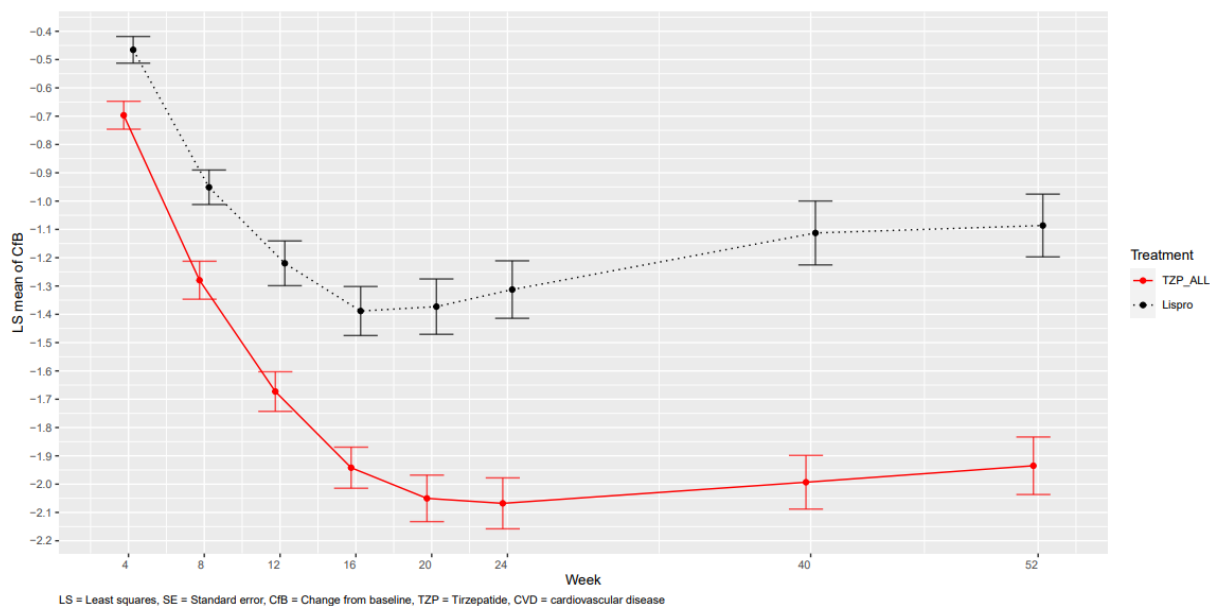


Abbildung 15: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des HbA<sub>1c</sub>-Wertes im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

**4.3.1.3.2.2 Anteil der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤6,5% bzw. <5,7% erreicht haben**

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten, die den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<i>Morbidität</i>					
<i>Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤6,5%</i>					
Woche 4	6/130 (4,6)	4/119 (3,4)	1,37 [0,40; 4,75] 0,616	1,39 [0,38; 5,06] 0,616	0,01 [-0,04; 0,06] 0,612
Woche 8	26/127 (20,5)	7/121 (5,8)	3,54 [1,60; 7,85] 0,002	4,19 [1,75; 10,07] 0,001	0,15 [0,07; 0,23] <0,001
Woche 12	42/128 (32,8)	21/120 (17,5)	1,87 [1,18; 2,97] 0,008	2,30 [1,27; 4,19] 0,006	0,15 [0,05; 0,26] 0,005
Woche 16	57/129 (44,2)	30/121 (24,8)	1,78 [1,24; 2,57] 0,002	2,40 [1,40; 4,12] 0,001	0,19 [0,08; 0,31] <0,001

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Woche 20	63/127 (49,6)	27/118 (22,9)	2,17 [1,49; 3,15] <0,001	3,32 [1,91; 5,77] <0,001	0,27 [0,15; 0,38] <0,001
Woche 24	71/128 (55,5)	30/117 (25,6)	2,16 [1,53; 3,06] <0,001	3,61 [2,10; 6,21] <0,001	0,30 [0,18; 0,42] <0,001
Woche 40	66/122 (54,1)	27/116 (23,3)	2,32 [1,61; 3,36] <0,001	3,88 [2,22; 6,79] <0,001	0,31 [0,19; 0,43] <0,001
Woche 52	63/123 (51,2)	28/117 (23,9)	2,14 [1,48; 3,09] <0,001	3,34 [1,92; 5,80] <0,001	0,27 [0,16; 0,39] <0,001
<i>Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt;5,7%</i>					
Woche 4	0/130 (0,0)	1/119 (0,8)	0,00 [0,00; 0,00] 1,000	n.b.	-0,03 [-0,21; 0,15] 0,739
Woche 8	2/127 (1,6)	1/121 (0,8)	1,91 [0,18; 20,74] 0,597	1,92 [0,17; 21,45] 0,596	0,01 [-0,02; 0,03] 0,587
Woche 12	2/128 (1,6)	1/120 (0,8)	1,87 [0,17; 20,41] 0,606	1,89 [0,17; 21,10] 0,606	0,01 [-0,02; 0,03] 0,596
Woche 16	6/129 (4,7)	1/121 (0,8)	5,63 [0,69; 46,07] 0,107	5,85 [0,69; 49,35] 0,104	0,04 [0,00; 0,08] 0,059
Woche 20	11/127 (8,7)	3/118 (2,5)	3,41 [0,97; 11,91] 0,055	3,64 [0,99; 13,37] 0,052	0,06 [0,00; 0,12] 0,034
Woche 24	13/128 (10,2)	1/117 (0,9)	11,88 [1,58; 89,44] 0,016	13,11 [1,69; 101,89] 0,014	0,09 [0,04; 0,15] <0,001
Woche 40	18/122 (14,8)	1/116 (0,9)	17,11 [2,32; 126,15] 0,005	19,90 [2,61; 151,71] 0,004	0,14 [0,07; 0,20] <0,001
Woche 52	16/123 (13,0)	0/117 (0,0)	n.b.	n.b.	0,13 [-0,06; 0,32] 0,181
<p>Es wurden nur Patienten mit mindestens einem vorhandenem Post-Baselinewert der Respondervariable in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: Relatives Risiko, Konfidenzintervall und p-Wert aus Log-Binomiale Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>b: Odds Ratio, Konfidenzintervall und p-Wert aus logistischer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>c: Risikodifferenz, Konfidenzintervall und p-Wert aus linearer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; 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</p>					

#### 4.3.1.3.2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes

Hinsichtlich der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) bei allen Erhebungszeitpunkten für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro. Die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert war ab Woche 8 zu jedem Erhebungszeitpunkt klinisch relevant. Für die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 52 ergab sich bei vergleichbaren Ausgangswerten ein Unterschied (Tirzepatid gepoolt minus Insulin lispro) in Höhe von -0,849% [-1,14; -0,55]; p<0,0001. Das Hedges' g betrug -0,7299 [-0,99; -0,47]. Für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme zeigte sich im grafischen Verlauf zu allen Erhebungszeitpunkten eine deutlich stärkere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber Insulin lispro (siehe Abbildung 15).

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤6,5% erreicht haben, zeigte sich ab dem Erhebungszeitpunkt Woche 8 für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤5,7% erreicht haben, zeigte sich ab dem Erhebungszeitpunkt Woche 24 für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro. Zum Zeitpunkt Woche 52 zeigten sich vergleichbare deutliche Vorteile für Tirzepatid gegenüber Insulin lispro, die Effektschätzer waren allerdings nicht berechenbar, da im Insulin lispro-Arm kein Patient den entsprechenden Schwellenwert erreichen konnte.

Die oben beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt HbA<sub>1c</sub> stellen vor dem Hintergrund des deutlich und statistisch signifikant reduzierten Hypoglykämierisikos (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.2) sowie einer mittleren Erkrankungsdauer von >15 Jahren (siehe Tabelle 4-21) eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Im gepoolten Tirzepatid-Studienarm konnten insgesamt 13 von 132 (ca. 10%) Patienten die Behandlung mit Insulin glargin beenden (siehe Anhang 4-H.3). Zum Zeitpunkt des Beendens der Behandlung mit Insulin glargin hatte keiner dieser Patienten eine Hypoglykämie, ebenso im Zeitraum seit der letzten Visite vor dem Beenden von Insulin glargin. Der mediane HbA<sub>1c</sub>-Wert lag zur Visite des Behandlungsendes mit Insulin glargin bei 5,80% und zur Visite vor dem Ende der Behandlung mit Insulin-glargin ebenfalls bei 5,80%; die entsprechenden Werte der Blutzuckerselbstmessung bei im Median 5,96 bzw. 6,09 mmol/L und damit im nicht-diabetischen Bereich [147]. Relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Tirzepatid-Studienarmen waren diesbzgl. nicht zu verzeichnen. Neben den oben beschriebenen Ergebnissen zum Endpunkt HbA<sub>1c</sub> liefern diese Angaben zu den Patienten, die ihre Behandlung mit Insulin glargin beenden konnten, weitere Hinweise auf die hochwirksame blutzuckersenkende Wirkung von Tirzepatid, und dies trotz einer mittleren Erkrankungsdauer von >15 Jahren (siehe Tabelle 4-21).

### 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 4-49: Operationalisierung von „Körpergewicht“

Studie	Operationalisierung
SURPASS-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 52</li> <li>• Der Anteil der Patienten, die ihr Körpergewicht um mindestens 5%, 10% bzw. 15% reduziert haben, wird ergänzend dargestellt.</li> <li>• Weitere Messungen erfolgten bei den folgenden Visiten: Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40 (ebenfalls bei einem vorzeitigen Studienabbruch und bei der Safety-Follow-up-Visite).</li> <li>• Die Messung des Körpergewichts erfolgte in kg gemäß standardisierter Messprotokolle der WHO mittels einer kalibrierten elektronischen Waage.</li> <li>• Auswertung erfolgte im FAS</li> <li>• Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
FAS: Full Analysis Set; kg: Kilogramm; WHO: World Health Organization	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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-6	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 „Körpergewicht“ 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 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)

##### 4.3.1.3.3.1.1 Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-51: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N MW (SD)</b>	<b>N MW (SD)</b>	
Körpergewicht in kg	584 90,09 (18,49)	584 90,48 (18,27)	
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx LS Mean (SE)</b>	<b>Nx LS Mean (SE)</b>	<b>Differenz Δ [95%-KI] p-Wert<sup>a</sup> Hedges' g [95%-KI]</b>
Woche 4	576 -1,551 (0,079)	560 0,592 (0,066)	-2,144 [-2,35; -1,94] <0,0001 -1,2312 [-1,36; -1,10]

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

<b>Studie</b> <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	<b>Tirzepatid</b> <b>gepoolt</b> <b>(N=584)</b>	<b>Insulin</b> <b>lispro</b> <b>(N=584)</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> <b>versus</b> <b>Insulin lispro</b>
Woche 8	575 -3,141 (0,107)	562 1,506 (0,103)	-4,647 [-4,94; -4,36] <0,0001 -1,8536 [-1,99; -1,71]
Woche 12	575 -4,413 (0,133)	553 2,202 (0,125)	-6,615 [-6,97; -6,26] <0,0001 -2,1515 [-2,30; -2,00]
Woche 16	574 -5,570 (0,162)	550 2,832 (0,151)	-8,402 [-8,84; -7,97] <0,0001 -2,2627 [-2,41; -2,11]
Woche 20	570 -6,396 (0,194)	541 3,184 (0,175)	-9,580 [-10,09; -9,07] <0,0001 -2,1931 [-2,34; -2,04]
Woche 24	568 -7,199 (0,217)	541 3,454 (0,187)	-10,654 [-11,22; -10,09] <0,0001 -2,2253 [-2,38; -2,08]
Woche 32	566 -8,022 (0,261)	530 3,806 (0,207)	-11,828 [-12,48; -11,17] <0,0001 -2,1269 [-2,28; -1,98]
Woche 40	565 -8,677 (0,285)	529 3,818 (0,233)	-12,495 [-13,22; -11,77] <0,0001 -2,0365 [-2,18; -1,89]
Woche 52	566 -9,113 (0,314)	515 3,767 (0,253)	-12,880 [-13,67; -12,09] <0,0001 -1,9207 [-2,06; -1,78]

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung*Visite, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math>/<math>&gt;8,5\%</math>) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) wurden als feste Effekte, Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen.</p> <p><math>\Delta</math> entspricht der mittleren Änderung gegenüber Baseline. Die Differenz <math>\Delta</math> entspricht dem Behandlungsarmunterschied.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; 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>			

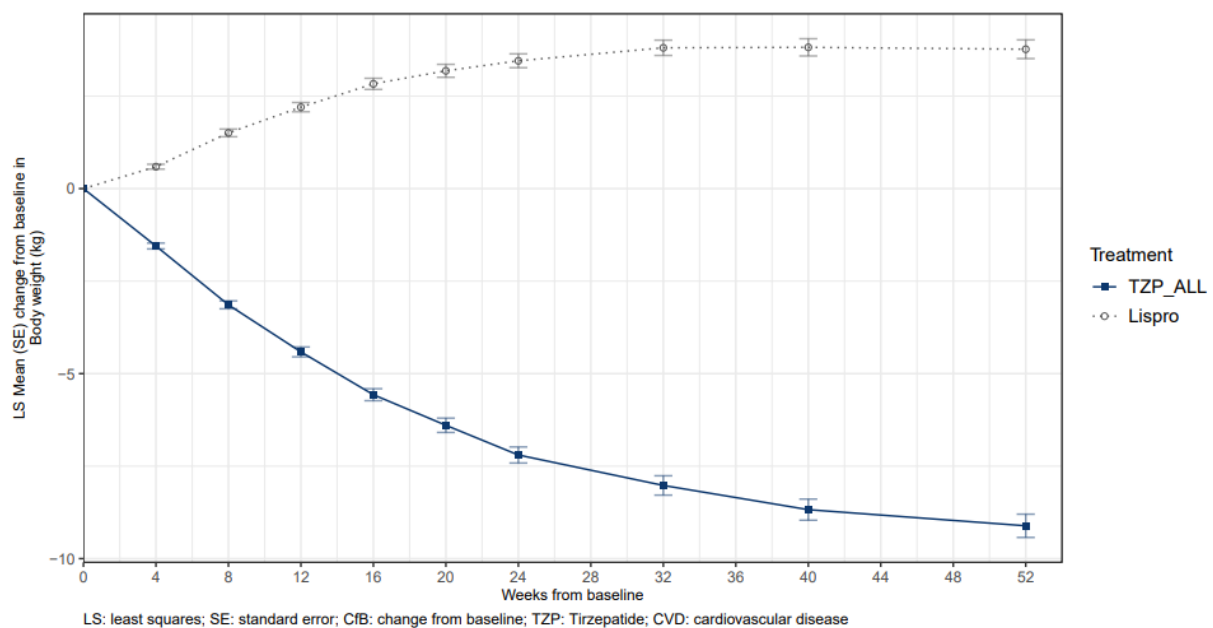


Abbildung 16: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des Körpergewichts im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1



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

Tabelle 4-52: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=575)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Morbidität</i>					
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5%</i>					
Woche 4	34/576 (5,9)	2/560 (0,4)	16,50 [3,98; 68,33] <0,001	17,52 [4,18; 73,46] <0,001	0,06 [0,03; 0,09] <0,001
Woche 8	166/575 (28,9)	6/562 (1,1)	26,97 [12,05; 60,34] <0,001	40,30 [17,57; 92,42] <0,001	n.b.
Woche 12	283/575 (49,2)	6/553 (1,1)	45,24 [20,33; 100,68] <0,001	103,06 [44,70; 237,62] <0,001	n.b.
Woche 16	339/574 (59,1)	5/550 (0,9)	64,80 [27,01; 155,46] <0,001	183,86 [74,36; 454,65] <0,001	0,58 [0,54; 0,62] <0,001
Woche 20	371/570 (65,1)	11/541 (2,0)	32,03 [17,80; 57,66] <0,001	113,06 [58,35; 219,05] <0,001	0,63 [0,59; 0,67] <0,001
Woche 24	396/568 (69,7)	16/541 (3,0)	23,57 [14,51; 38,31] <0,001	94,12 [53,74; 164,82] <0,001	0,67 [0,63; 0,71] <0,001
Woche 32	399/566 (70,5)	15/530 (2,8)	24,90 [15,08; 41,12] <0,001	105,87 [59,25; 189,16] <0,001	0,68 [0,64; 0,72] <0,001
Woche 40	398/565 (70,4)	27/529 (5,1)	13,81 [9,52; 20,01] <0,001	52,72 [33,60; 82,72] <0,001	0,65 [0,61; 0,70] <0,001
Woche 52	410/566 (72,4)	34/515 (6,6)	10,99 [7,91; 15,27] <0,001	44,60 [29,33; 67,82] <0,001	0,66 [0,62; 0,70] <0,001
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥10%</i>					
Woche 4	2/576 (0,3)	0/560 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 8	9/575 (1,6)	2/562 (0,4)	4,40 [0,95; 20,27] 0,057	4,45 [0,96; 20,70] 0,057	0,01 [0,00; 0,02] 0,036
Woche 12	52/575 (9,0)	1/553 (0,2)	50,01 [6,94; 360,50] <0,001	54,88 [7,56; 398,43] <0,001	0,09 [0,06; 0,11] <0,001
Woche 16	127/574 (22,1)	3/550 (0,5)	40,56 [12,99; 126,69] <0,001	51,80 [16,38; 163,88] <0,001	0,22 [0,18; 0,25] <0,001

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=575)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Woche 20	163/570 (28,6)	4/541 (0,7)	38,68 [14,44; 103,56] <0,001	53,77 [19,77; 146,19] <0,001	0,28 [0,24; 0,32] <0,001
Woche 24	198/568 (34,9)	3/541 (0,6)	62,86 [20,23; 195,39] <0,001	95,97 [30,45; 302,41] <0,001	0,34 [0,30; 0,38] <0,001
Woche 32	226/566 (39,9)	3/530 (0,6)	70,54 [22,72; 219,01] <0,001	116,77 [37,08; 367,74] <0,001	0,39 [0,35; 0,43] <0,001
Woche 40	252/565 (44,6)	9/529 (1,7)	26,22 [13,63; 50,43] <0,001	46,52 [23,58; 91,77] <0,001	0,43 [0,39; 0,47] <0,001
Woche 52	263/566 (46,5)	11/515 (2,1)	21,75 [12,04; 39,29] <0,001	39,77 [21,40; 73,91] <0,001	0,44 [0,40; 0,49] <0,001
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥15%</i>					
Woche 4	0/576 (0,0)	0/560 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 8	1/575 (0,2)	0/562 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 12	5/575 (0,9)	1/553 (0,2)	4,81 [0,56; 41,03] 0,151	4,84 [0,56; 41,58] 0,150	0,01 [0,00; 0,02] 0,107
Woche 16	22/574 (3,8)	1/550 (0,2)	21,08 [2,85; 155,86] 0,003	21,88 [2,94; 162,89] 0,003	0,04 [0,02; 0,05] <0,001
Woche 20	49/570 (8,6)	1/541 (0,2)	46,51 [6,44; 335,62] <0,001	50,79 [6,99; 369,13] <0,001	0,08 [0,06; 0,11] <0,001
Woche 24	79/568 (13,9)	1/541 (0,2)	75,24 [10,51; 538,91] <0,001	87,24 [12,09; 629,40] <0,001	0,14 [0,11; 0,17] <0,001
Woche 32	121/566 (21,4)	1/530 (0,2)	113,30 [15,89; 807,99] <0,001	143,84 [20,02; 1.033,57] <0,001	0,21 [0,18; 0,25] <0,001
Woche 40	142/565 (25,1)	3/529 (0,6)	44,32 [14,21; 138,20] <0,001	58,86 [18,63; 186,00] <0,001	0,25 [0,21; 0,28] <0,001
Woche 52	155/566 (27,4)	2/515 (0,4)	70,52 [17,57; 283,03] <0,001	96,73 [23,83; 392,60] <0,001	0,27 [0,23; 0,31] <0,001
<p>Es wurden nur Patienten mit mindestens einem vorhandenem Post-Baselinewert der Respondervariable in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: Relatives Risiko, Konfidenzintervall und p-Wert aus Log-Binomiale Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>b: Odds Ratio, Konfidenzintervall und p-Wert aus logistischer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>c: Risikodifferenz, Konfidenzintervall und p-Wert aus linearer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>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</p>					

#### 4.3.1.3.3.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Körpergewicht

Hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) bei allen Erhebungszeitpunkten für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro. 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 lispro) in Höhe von -12,880 kg [-13,67; -12,09];  $p < 0,0001$ . Das Hedges' g betrug -1,9207 [-2,06; -1,78]. 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 lispro (siehe Abbildung 16).

Hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die ihr Körpergewicht um mindestens 5% reduziert haben, zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro. Hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die ihr Körpergewicht um mindestens 10% reduziert haben, zeigte sich ab dem Erhebungszeitpunkt Woche 12 für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro. Hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die ihr Körpergewicht um mindestens 15% reduziert haben, zeigte sich ab dem Erhebungszeitpunkt Woche 16 für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro.

#### 4.3.1.3.3.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)

##### 4.3.1.3.3.2.1 Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-53: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			

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

<b>Studie</b> <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> (N=132)	<b>Insulin lispro</b> (N=124)	<b>Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro</b>
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	
Körpergewicht in kg	132 93,19 (18,37)	124 89,27 (14,63)	
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Differenz <math>\Delta</math></b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>
Woche 4	132 -1,636 (0,154)	122 0,278 (0,156)	-1,915 [-2,35; -1,48] <0,0001 -1,0970 [-1,36; -0,83]
Woche 8	130 -3,229 (0,220)	121 0,909 (0,223)	-4,138 [-4,76; -3,51] <0,0001 -1,6664 [-1,95; -1,38]
Woche 12	129 -4,491 (0,321)	122 1,346 (0,264)	-5,837 [-6,66; -5,02] <0,0001 -1,7631 [-2,05; -1,47]
Woche 16	130 -5,736 (0,397)	121 1,708 (0,303)	-7,444 [-8,43; -6,46] <0,0001 -1,8634 [-2,16; -1,57]
Woche 20	128 -6,601 (0,451)	118 2,126 (0,316)	-8,727 [-9,81; -7,64] <0,0001 -1,9933 [-2,30; -1,69]
Woche 24	129 -7,332 (0,445)	117 2,132 (0,326)	-9,464 [-10,55; -8,38] <0,0001 -2,1538 [-2,47; -1,84]
Woche 32	127 -7,949 (0,475)	118 2,548 (0,338)	-10,497 [-11,65; -9,35] <0,0001 -2,2717 [-2,59; -1,95]

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
Woche 40	125 -8,483 (0,546)	116 2,435 (0,391)	-10,918 [-12,24; -9,59] <0,0001 -2,0675 [-2,38; -1,75]
Woche 52	123 -9,157 (0,612)	117 2,551 (0,450)	-11,708 [-13,20; -10,21] <0,0001 -1,9762 [-2,28; -1,67]

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.

a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung\*Visite, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (≤8,5%/>8,5%) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) wurden als feste Effekte, Körpergewicht-Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen.

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<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; 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

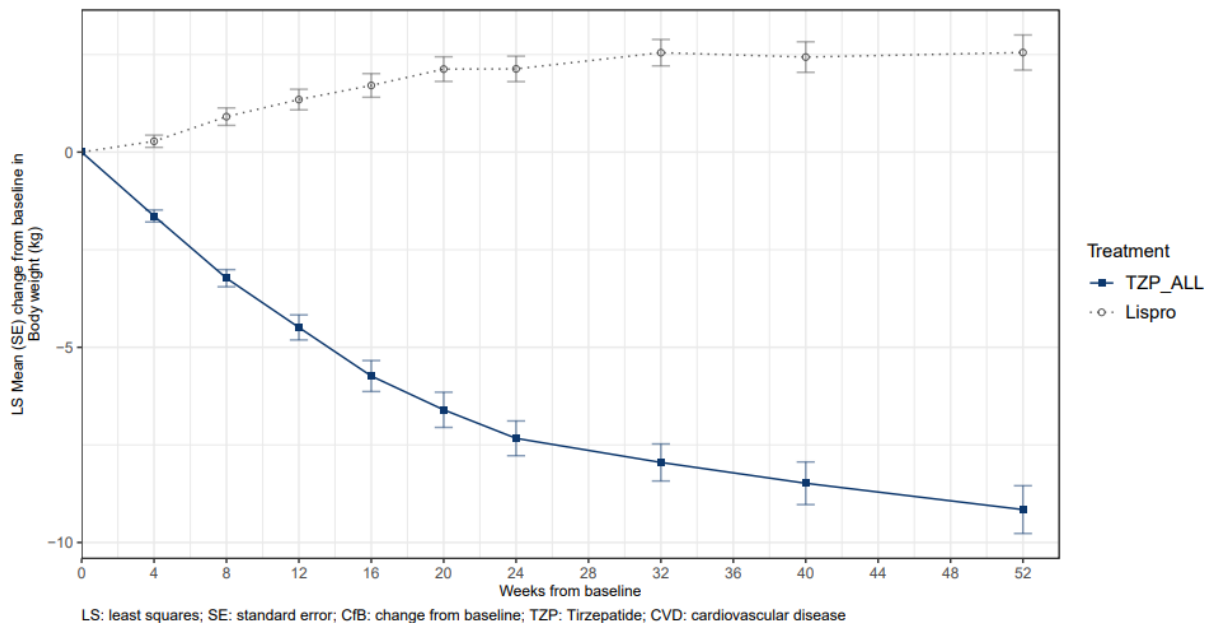


Abbildung 17: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des Körpergewichts im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

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

Tabelle 4-54: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<i>Morbidität</i>					
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5%</i>					
Woche 4	4/132 (3,0)	1/122 (0,8)	3,70 [0,42; 32,62] 0,239	3,78 [0,42; 34,31] 0,237	0,02 [-0,01; 0,06] 0,194
Woche 8	30/130 (23,1)	3/121 (2,5)	9,31 [2,92; 29,71] <0,001	11,80 [3,50; 39,82] <0,001	0,21 [0,13; 0,28] <0,001
Woche 12	74/129 (57,4)	3/122 (2,5)	23,33 [7,56; 72,03] <0,001	53,37 [16,11; 176,79] <0,001	0,55 [0,46; 0,64] <0,001
Woche 16	85/130 (65,4)	4/121 (3,3)	19,78 [7,48; 52,27] <0,001	55,25 [19,14; 159,48] <0,001	0,62 [0,53; 0,71] <0,001
Woche 20	91/128 (71,1)	5/118 (4,2)	16,78 [7,07; 39,84] <0,001	55,58 [20,99; 147,19] <0,001	0,67 [0,58; 0,76] <0,001
Woche 24	96/129 (74,4)	7/117 (6,0)	12,44 [6,02; 25,69] <0,001	45,71 [19,34; 108,06] <0,001	0,68 [0,60; 0,77] <0,001
Woche 32	95/127 (74,8)	5/118 (4,2)	17,65 [7,44; 41,87] <0,001	67,09 [25,15; 178,98] <0,001	0,71 [0,62; 0,79] <0,001
Woche 40	94/125 (75,2)	7/116 (6,0)	12,46 [6,03; 25,73] <0,001	47,22 [19,87; 112,18] <0,001	0,69 [0,60; 0,78] <0,001
Woche 52	93/123 (75,6)	9/117 (7,7)	9,83 [5,21; 18,56] <0,001	37,20 [16,80; 82,36] <0,001	0,68 [0,59; 0,77] <0,001
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥10%</i>					
Woche 4	0/132 (0,0)	0/122 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 8	2/130 (1,5)	0/121 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [-0,16; 0,19] 0,867
Woche 12	5/129 (3,9)	0/122 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 16	22/130 (16,9)	1/121 (0,8)	20,48 [2,80; 149,60] 0,003	24,44 [3,24; 184,42] 0,002	0,16 [0,09; 0,23] <0,001
Woche 20	33/128 (25,8)	0/118 (0,0)	n.b.	n.b.	0,26 [0,06; 0,45] 0,010
Woche 24	48/129 (37,2)	0/117 (0,0)	n.b.	n.b.	0,38 [0,18; 0,58] <0,001

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Woche 32	55/127 (43,3)	1/118 (0,8)	51,10 [7,19; 363,43] <0,001	89,37 [12,10; 659,98] <0,001	0,42 [0,34; 0,51] <0,001
Woche 40	51/125 (40,8)	1/116 (0,9)	47,33 [6,65; 336,97] <0,001	79,26 [10,72; 585,94] <0,001	0,40 [0,31; 0,49] <0,001
Woche 52	59/123 (48,0)	3/117 (2,6)	18,71 [6,03; 58,03] <0,001	35,03 [10,55; 116,27] <0,001	0,45 [0,36; 0,55] <0,001
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥15%</i>					
Woche 4	0/132 (0,0)	0/122 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 8	0/130 (0,0)	0/121 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 12	0/129 (0,0)	0/122 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 16	2/130 (1,5)	0/121 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [-0,15; 0,18] 0,859
Woche 20	8/128 (6,3)	0/118 (0,0)	n.b.	n.b.	0,08 [-0,10; 0,27] 0,384
Woche 24	14/129 (10,9)	0/117 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 32	21/127 (16,5)	0/118 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 40	27/125 (21,6)	0/116 (0,0)	n.b.	n.b.	0,23 [0,03; 0,43] 0,022
Woche 52	27/123 (22,0)	1/117 (0,9)	25,68 [3,55; 185,98] 0,001	32,62 [4,35; 244,51] <0,001	0,21 [0,14; 0,29] <0,001
<p>Es wurden nur Patienten mit mindestens einem vorhandenem Post-Baselinerwert der Respondervariable in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: Relatives Risiko, Konfidenzintervall und p-Wert aus Log-Binomiale Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>b: Odds Ratio, Konfidenzintervall und p-Wert aus logistischer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>c: Risikodifferenz, Konfidenzintervall und p-Wert aus linearer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>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</p>					

#### 4.3.1.3.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Körpergewicht

Hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) bei allen Erhebungszeitpunkten für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro. 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 lispro) in Höhe von -11,708 kg [-13,20; -10,21];  $p < 0,0001$ . Das Hedges' g betrug -1,9762 [-2,28; -1,67]. 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 lispro (siehe Abbildung 17).

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, 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 lispro. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die ihr Körpergewicht um mindestens 10% reduziert haben, zeigte sich ab dem Erhebungszeitpunkt Woche 16 für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die ihr Körpergewicht um mindestens 15% reduziert haben, zeigte sich zum Erhebungszeitpunkt Woche 52 für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro. Zu den vorangegangenen Erhebungszeitpunkten zeigten sich vergleichbare deutliche Vorteile für Tirzepatid gegenüber Insulin lispro, die Effektschätzer waren allerdings nicht berechenbar, da im Insulin lispro-Arm kein Patient den entsprechenden Schwellenwert erreichen konnte.

#### 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 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Renale Morbidität

Studie	Operationalisierung
SURPASS-6	<p><u>Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (mittels MMRM)</li> <li>• Weitere Messungen erfolgten bei den folgenden Visiten: Wochen 12, 24, 40 und bei einem vorzeitigen Studienabbruch.</li> <li>• Die Messung der eGFR erfolgte in einem Zentrallabor unter Verwendung der CKD-EPI Formel.</li> </ul> <p><u>Kombinierter renaler Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts bestehend aus <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neuauftreten einer Makroalbuminurie</li> <li>○ Reduktion der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline</li> <li>○ Renaler Tod</li> <li>○ Nierenerkrankung im Endstadium bestehend aus <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eGFR <math>&lt; 15</math></li> <li>▪ Nierentransplantation</li> <li>▪ Beginn einer chronischen Dialyse</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• 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.</li> <li>• Auswertung erfolgte im Safety Analysis Set</li> <li>• Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3</li> </ul>
<p>CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen</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 4-56: 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-6	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 aus Konsistenzgründen analog zu entsprechenden Auswertungen im Modul 4C bzw. entsprechend einer diesbezüglich durchgeführten publizierten Analyse die gesamte Studienpopulation aus Studie SURPASS-4 betreffend [148] 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) [149–151]. 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 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)**

##### **4.3.1.3.4.1.1 Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr**

Tabelle 4-57: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

<b>Studie</b> <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> (N=584)	<b>Insulin lispro</b> (N=584)	<b>Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro</b>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)</i>			
<b>Änderung ggü. dem Ausgangswert</b>			
	<b>Nx Mean/Jahr (SE)</b>	<b>Nx Mean/Jahr (SE)</b>	<b>Differenz Δ [95%-KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
eGFR in mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	582 1,93 (0,515)	565 -0,44 (0,537)	2,37 [0,91; 3,83] 0,0015

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<p>Die Slope-Analysen zur eGFR wurden mittels MMRM durchgeführt, mit den festen Faktoren Behandlung, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math> / <math>&gt; 8,5\%</math>), eGFR-Wert zu Baseline als Kovariate, sowie einem „random intercept and time within subjects“. Ebenso enthalten ist der Term Zeit*Behandlung.</p> <p><math>\Delta</math> entspricht der mittleren Änderung gegenüber Baseline. Die Differenz <math>\Delta</math> entspricht dem Behandlungsarmunterschied.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Wert nach Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler</p>			

**4.3.1.3.4.1.2 Kombiniertes renaler Endpunkt**

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro HR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts</i>			
	34/584 (5,8)	48/584 (8,2)	0,68 [0,44; 1,05] 0,0816
<i>Neuaufreten einer Makroalbuminurie</i>			
	18/584 (3,1)	35/584 (6,0)	0,49 [0,28; 0,87] 0,0154
<i>Reduktion der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline</i>			
	16/584 (2,7)	13/584 (2,2)	1,17 [0,56; 2,43] 0,6734
<i>Renaler Tod</i>			
	0	0	-
<i>Nierenerkrankung im Endstadium</i>			
	0	0	-
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. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

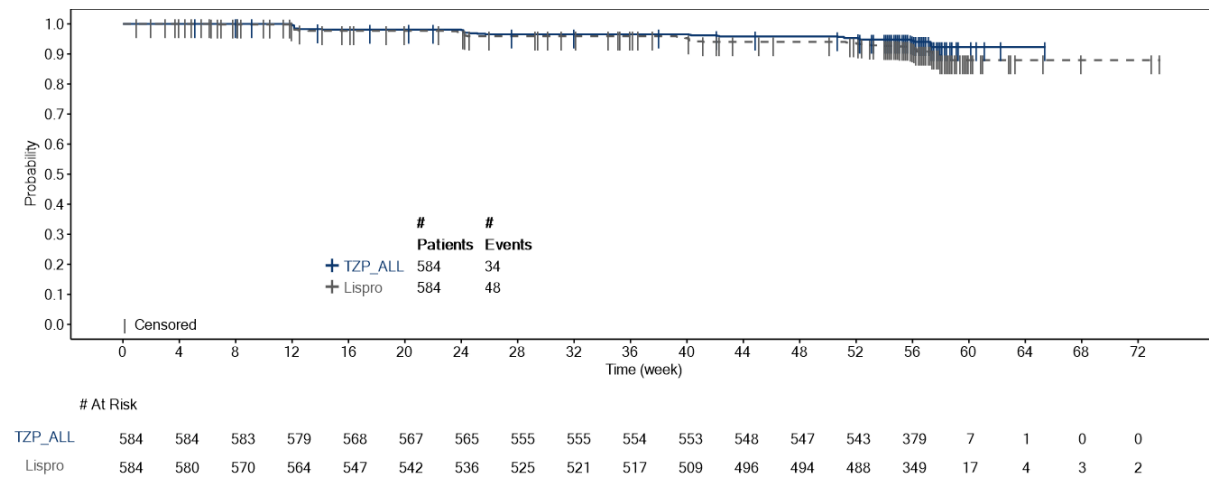


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Kombiniertes renales Endpunkt; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

#### 4.3.1.3.4.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Renale Morbidität

Hinsichtlich der renalen Morbidität zeigte sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro für die Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert (Differenz  $\Delta$ : 2,37 [0,91; 3,83];  $p=0,0015$ ). 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 lispro.

#### 4.3.1.3.4.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)

##### 4.3.1.3.4.2.1 Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr

Tabelle 4-59: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)</i>			
<b>Änderung ggü. dem Ausgangswert</b>			
	Nx Mean/Jahr (SE)	Nx Mean/Jahr (SE)	Differenz $\Delta$ [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
eGFR in mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	132 2,01 (1,087)	122 0,46 (1,110)	1,55 [-1,50; 4,60] 0,3190
Die Slope-Analysen zur eGFR wurden mittels MMRM durchgeführt, mit den festen Faktoren Behandlung, HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$ ), eGFR-Wert zu Baseline als Kovariate, sowie einem „random intercept and time within subjects“. Ebenso enthalten ist der Term Zeit*Behandlung.			
$\Delta$ entspricht der mittleren Änderung gegenüber Baseline. Die Differenz $\Delta$ entspricht dem Behandlungsarmunterschied.			
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.			
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Wert nach Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler			

**4.3.1.3.4.2 Kombiniertes renaler Endpunkt**

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro HR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts</i>			
	8/133 (6,0)	14/124 (11,3)	0,53 [0,22; 1,27] 0,1529
<i>Neuaufreten einer Makroalbuminurie</i>			
	4/133 (3,0)	11/124 (8,9)	0,34 [0,11; 1,07] 0,0646
<i>Reduktion der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline</i>			
	5/133 (3,8)	3/124 (2,4)	n.b.; 0,7236
<i>Renaler Tod</i>			
	0	0	-
<i>Nierenerkrankung im Endstadium</i>			
	0	0	-
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. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht berechenbar; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

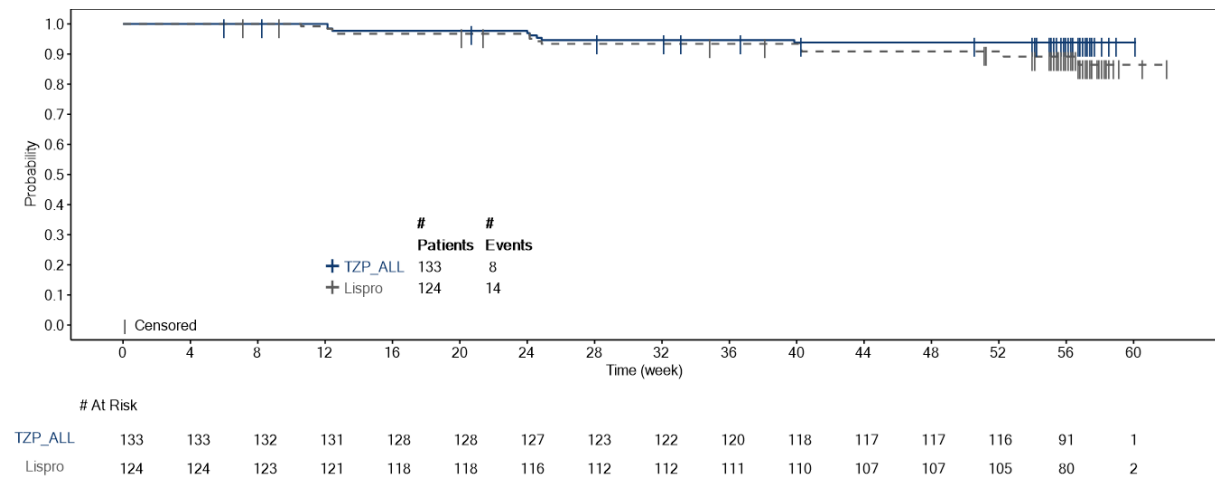


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Kombiniertes renales Endpunkt; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

#### 4.3.1.3.4.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Renale Morbidität

Hinsichtlich der renalen Morbidität zeigte sich für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme weder für die Änderung der eGFR noch hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin lispro.



#### 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 4-61: Operationalisierung von „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
SURPASS-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</li> <li>• Die Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes zwischen Baseline und Woche 52 wird ergänzend dargestellt (ANCOVA, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Dabei stellt ein höherer Wert stellt einen besseren Gesundheitszustand dar.</li> <li>• Erhebung: Wochen 0 und 52 sowie Visite bei vorzeitigem Studienabbruch</li> <li>• 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.</li> <li>• Auswertung erfolgte im FAS</li> <li>• Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; 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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; 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 des Fragebogens lagen in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% 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 4-63: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-VAS (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

<b>EQ-5D VAS</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=584) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N=584) n/N (%)</b>
Baseline	581/584 (99,5)	581/584 (99,5)
Woche 52 <sup>a</sup>	568/582 (97,6)	511/577 (88,6)
Woche 52 <sup>b</sup>	568/576 (98,6)	511/542 (94,3)

a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.  
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.  
EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; 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 ca. 89% für das Teilanwendungsgebiet d1.

Tabelle 4-64: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-VAS (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

<b>EQ-5D VAS</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=132) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N=124) n/N (%)</b>
Baseline	131/132 (99,2)	123/124 (99,2)
Woche 52 <sup>a</sup>	122/128 (95,3)	117/123 (95,1)
Woche 52 <sup>b</sup>	122/124 (98,4)	117/119 (98,3)

a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.  
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.  
EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; 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 95,1% für das Teilanwendungsgebiet d2.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ 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 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)

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

Tabelle 4-65: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 7</math> Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	243/584 (41,61)	161/584 (27,57)	1,509 [1,283; 1,776] <0,0001	1,872 [1,465; 2,392] <0,0001	0,140 [0,086; 0,194] <0,0001
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	242/584 (41,44)	158/584 (27,05)	1,532 [1,299; 1,805] <0,0001	1,908 [1,492; 2,440] <0,0001	0,144 [0,090; 0,198] <0,0001
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	155/584 (26,54)	86/584 (14,73)	1,802 [1,422; 2,285] <0,0001	2,092 [1,560; 2,806] <0,0001	0,118 [0,072; 0,164] <0,0001
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben. a: RR, OR und RD sowie 95%-KI wurden unadjustiert berechnet; der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen basiert auf dem exakten Test nach Fisher. Patienten mit nur einem Baseline-Wert und keinem Wert					

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
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.					
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					
EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; 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					

#### 4.3.1.3.5.1.2 Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-66: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin lispro	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	-
EQ-5D-VAS-Wert	581 75,35 (16,471)	581 75,05 (15,669)	-
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>MWD</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>
Woche 52	574 4,068 (0,979)	528 0,223 (0,990)	3,85 [2,19; 5,51] <0,001 0,17 [0,05; 0,28]

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin lispro	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: ANCOVA-Modell mit LOCF. Das Modell zum Behandlungsunterschied enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math>, <math>&gt; 8,5\%</math> [<math>\leq 69</math>, <math>&gt; 69</math> mmol/mol]), Einnahme von Metformin zu Baseline (ja/nein) als fixe Effekte und Wert zu Baseline als Kovariate.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least squares; mmol: Millimol; mol: Mol; 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</p>			

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

Hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1), die eine Verbesserung um mindestens 7 (RR: 1,509 [1,283; 1,776];  $p < 0,0001$ ), 10 (RR: 1,532 [1,299; 1,805];  $p < 0,0001$ ) bzw. 15 Punkte (RR: 1,802 [1,422; 2,285];  $p < 0,0001$ ) auf der EQ-5D VAS erreicht haben, zeigte sich für die Auswertungen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro.

#### 4.3.1.3.5.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)

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

Tabelle 4-67: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 7</math> Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	54/132 (40,91)	28/124 (22,58)	1,812 [1,233; 2,663] 0,0020	2,374 [1,376; 4,096] 0,0020	0,183 [0,072; 0,295] 0,0020
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	54/132 (40,91)	28/124 (22,58)	1,812 [1,233; 2,663] 0,0020	2,374 [1,376; 4,096] 0,0020	0,183 [0,072; 0,295] 0,0020
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	36/132 (27,27)	17/124 (13,71)	1,989 [1,180; 3,353] 0,0086	2,360 [1,246; 4,473] 0,0086	0,136 [0,038; 0,233] 0,0086
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben.					
a: RR, OR und RD sowie 95%-KI wurden unadjustiert berechnet; der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen basiert auf dem exakten Test nach Fisher. 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.					
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					
EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; 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					

#### 4.3.1.3.5.2.2 Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-68: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin lispro	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	-
EQ-5D-VAS-Wert	131 72,23 (18,974)	123 73,28 (16,051)	-
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>MWD</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>
Woche 52	125 3,527 (1,677)	118 -5,401 (1,845)	8,93 [5,25; 12,60] <0,001 0,46 [0,21; 0,72]
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. a: ANCOVA-Modell mit LOCF. Das Modell zum Behandlungsunterschied enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline (≤8,5%, >8,5% [≤69, >69 mmol/mol]), Einnahme von Metformin zu Baseline (ja/nein) als fixe Effekte und Wert zu Baseline als Kovariate. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least squares; mmol: Millimol; mol: Mol; 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			

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

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2), die eine Verbesserung um mindestens 7 (RR: 1,812 [1,233; 2,663]; p=0,0020), 10 (RR: 1,812 [1,233; 2,663]; p=0,0020) bzw. 15 Punkte (RR: 1,989 [1,180; 3,353];

p=0,0086) auf der EQ-5D VAS erreicht haben, zeigte sich für die Auswertungen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro.



**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 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL

Studie	Operationalisierung
SURPASS-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL (Availability to Perform Physical Activities of Daily Living) erreicht haben.</li> <li>• Erhebung: Wochen 0 und 52 sowie Visite bei vorzeitigem Studienabbruch</li> <li>• 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.</li> <li>• Auswertung erfolgte im FAS</li> <li>• Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
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 4-70: 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-6	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 in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% 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 4-71: Rücklaufquoten für den Fragebogen APPADL (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

<b>APPADL</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=584) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N=584) n/N (%)</b>
Baseline	583/584 (99,8)	584/584 (100,0)
Woche 52 <sup>a</sup>	568/582 (97,6)	513/577 (88,9)
Woche 52 <sup>b</sup>	568/576 (98,6)	513/542 (94,6)

a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.  
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.  
APPADL: Availability to Perform Physical Activities of Daily Living; 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 ca. 89% für das Teilanwendungsgebiet d1.

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten für den Fragebogen APPADL (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

<b>APPADL</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=132) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N=124) n/N (%)</b>
Baseline	132/132 (100,0)	124/124 (100,0)
Woche 52 <sup>a</sup>	123/128 (96,1)	117/123 (95,1)
Woche 52 <sup>b</sup>	123/124 (99,2)	117/119 (98,3)

a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.  
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.  
APPADL: Availability to Perform Physical Activities of Daily Living; 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 95,1% für das Teilanwendungsgebiet d2.

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 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)

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

Tabelle 4-73: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	120/584 (20,55)	66/584 (11,30)	1,795 [1,363; 2,365] <0,0001	2,017 [1,455; 2,795] <0,0001	0,092 [0,051; 0,134] <0,0001
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>Die Schätzer basieren auf einem adjustierten Modell mit LOCF. Das adjustierte Modell enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math>/<math>&gt; 8,5\%</math>) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein). Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben.</p> <p>a: RR, OR und RD sowie 95%-KI aus adjustiertem Modell.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); HbA<sub>1c</sub>: 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</p>					

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

Hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1), die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem

APPADL erreicht haben, zeigte sich für die Auswertungen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro (RR: 1,795 [1,363; 2,365];  $p < 0,0001$ ).

#### 4.3.1.3.6.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)

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

Tabelle 4-74: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	34/132 (25,76)	26/124 (20,97)	1,228 [0,785; 1,923] 0,3800	1,308 [0,730; 2,341] 0,3800	0,048 [-0,056; 0,151] 0,3800
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben. a: RR, OR und RD sowie 95%-KI wurden unadjustiert berechnet; der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen basiert auf dem exakten Test nach Fisher. 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. 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

#### **4.3.1.3.6.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL**

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2), die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL erreicht haben, zeigte sich für die Auswertungen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro (RR: 1,228 [0,785; 1,923]; p=0,3800).

**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 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP

Studie	Operationalisierung
SURPASS-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem IW-SP (Impact of Weight on Self-Perception) erreicht haben.</li> <li>• Erhebung: Wochen 0 und 52 sowie Visite bei vorzeitigem Studienabbruch</li> <li>• 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.</li> <li>• Auswertung erfolgte im FAS</li> <li>• Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
FAS: Full Analysis Set; IW-SP: 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 4-76: 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-6	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 Fragebogens lagen in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% 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 4-77: Rücklaufquoten für den Fragebogen IW-SP (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

<b>IW-SP</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=584) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N=584) n/N (%)</b>
Baseline	584/584 (100,0)	584/584 (100,0)
Woche 52 <sup>a</sup>	568/582 (97,6)	512/577 (88,7)
Woche 52 <sup>b</sup>	568/576 (98,6)	512/542 (94,5)
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 ca. 89% für das Teilanwendungsgebiet d1.

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für den Fragebogen IW-SP (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

<b>IW-SP</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=132) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N=124) n/N (%)</b>
Baseline	132/132 (100,0)	124/124 (100,0)
Woche 52 <sup>a</sup>	123/128 (96,1)	117/123 (95,1)
Woche 52 <sup>b</sup>	123/124 (99,2)	117/119 (98,3)
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 95,1% für das Teilanwendungsgebiet d2.

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 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)

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

Tabelle 4-79: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	231/584 (39,55)	128/584 (21,92)	1,790 [1,493; 2,147] <0,0001	2,400 [1,848; 3,115] <0,0001	0,176 [0,124; 0,228] <0,0001
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Die Schätzer basieren auf einem adjustierten Modell mit LOCF. Das adjustierte Modell enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ / $>8,5\%$ ) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein). Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben. a: RR, OR und RD sowie 95%-KI aus adjustiertem Modell. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; 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					

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

Hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1), die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der IW-SP erreicht haben, zeigte sich für die Auswertungen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro (RR: 1,790 [1,493; 2,147];  $p < 0,0001$ ).



#### 4.3.1.3.7.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)

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

Tabelle 4-80: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	50/132 (37,88)	28/124 (22,58)	1,677 [1,133; 2,483] 0,0097	2,091 [1,208; 3,618] 0,0097	0,153 [0,042; 0,264] 0,0097
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben. A: RR, OR und RD sowie 95%-KI wurden unadjustiert berechnet; der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen basiert auf dem exakten Test nach Fisher. 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. 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					

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

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2), die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der IW-SP erreicht haben, zeigte sich für die Auswertungen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro (RR: 1,677 [1,133; 2,483]; p=0,0097).

#### 4.3.1.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

Studie	Operationalisierung
SURPASS-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die eine               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verbesserung um mindestens 5 bzw. 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS</li> <li>○ Verbesserung um mindestens 5 bzw. 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS</li> </ul>               erreicht haben.             </li> <li>• Responderanalysen zu den einzelnen Domänen werden ergänzend dargestellt.</li> <li>• Die Änderung des SF-36 MCS- und PCS-Werts zwischen Baseline und Woche 52 wird ergänzend dargestellt (mittels ANCOVA, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Ein höherer Wert stellt einen besseren mentalen oder physischen Gesundheitsstatus dar.</li> <li>• Erhebung: Wochen 0 und 52 sowie Visite bei vorzeitigem Studienabbruch</li> <li>• 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.</li> <li>• Auswertung erfolgte im FAS</li> <li>• Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; MCS: Mental Component Score; PCS: Physical Component Score; SF-36: Short Form-36 (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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36, 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-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)						

*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 in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% 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 4-83: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36 (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

SF-36	Tirzepatid gepoolt (N=584) n/N (%)	Insulin lispro (N=584) n/N (%)
<b>Mentaler Summenscore</b>		
Baseline	581/584 (99,5)	582/584 (99,7)
Woche 52 <sup>a</sup>	567/582 (97,4)	513/577 (88,9)
Woche 52 <sup>b</sup>	567/576 (98,4)	513/542 (94,6)
<b>Physischer Summenscore</b>		
Baseline	581/584 (99,5)	582/584 (99,7)
Woche 52 <sup>a</sup>	567/582 (97,4)	513/577 (88,9)
Woche 52 <sup>b</sup>	567/576 (98,4)	513/542 (94,6)
a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.		
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.		
N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)		

Es zeigten sich für alle Skalen zu allen Erhebungszeitpunkten und für alle Studienarme ausnahmslos hohe Rücklaufquoten in Höhe von mindestens ca. 89% für das Teilanwendungsgebiet d1.

Tabelle 4-84: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36 (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

<b>SF-36</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N=132) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N=124) n/N (%)</b>
<b>Mentaler Summenscore</b>		
Baseline	130/132 (98,5)	122/124 (98,4)
Woche 52 <sup>a</sup>	123/128 (96,1)	117/123 (95,1)
Woche 52 <sup>b</sup>	123/124 (99,2)	117/119 (98,3)
<b>Physischer Summenscore</b>		
Baseline	130/132 (98,5)	122/124 (98,4)
Woche 52 <sup>a</sup>	123/128 (96,1)	117/123 (95,1)
Woche 52 <sup>b</sup>	123/124 (99,2)	117/119 (98,3)
a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen. b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten. N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)		

Es zeigten sich für alle Skalen zu allen Erhebungszeitpunkten und für alle Studienarme ausnahmslos hohe Rücklaufquoten in Höhe von mindestens 95,1% für das Teilanwendungsgebiet d2.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36“ 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 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)

##### 4.3.1.3.8.1.1 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – MCS / PCS (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	169/584 (28,94)	111/584 (19,01)	1,523 [1,234; 1,879] <0,0001	1,735 [1,320; 2,281] <0,0001	0,099 [0,051; 0,148] <0,0001
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 9,6</math> Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	97/584 (16,61)	61/584 (10,45)	1,590 [1,179; 2,144] 0,0027	1,708 [1,212; 2,407] 0,0027	0,062 [0,023; 0,101] 0,0027
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	144/584 (24,66)	99/584 (16,95)	1,455 [1,157; 1,828] 0,0015	1,603 [1,204; 2,135] 0,0015	0,077 [0,031; 0,123] 0,0015
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 9,7</math> Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	59/584 (10,10)	43/584 (7,36)	1,372 [0,942; 1,998] 0,1197	1,414 [0,937; 2,132] 0,1197	0,027 [-0,005; 0,060] 0,1197
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben.					
a: RR, OR und RD sowie 95%-KI wurden unadjustiert berechnet; der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen basiert auf dem exakten Test nach Fisher. 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.					

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					
KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCS: Mental Component Score; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)					

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Domänen (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6, Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5,8</math> Punkte auf der Domäne Körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	112/584 (19,18)	68/584 (11,64)	1,626 [1,234; 2,143] 0,0006	1,781 [1,280; 2,477] 0,0006	0,075 [0,034; 0,117] 0,0005
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5,3</math> Punkte auf der Domäne Körperliche Rollenfunktion des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	148/584 (25,34)	100/584 (17,12)	1,450 [1,158; 1,817] 0,0012	1,604 [1,203; 2,139] 0,0013	0,082 [0,036; 0,129] 0,0008
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5,9</math> Punkte auf der Domäne Körperlicher Schmerz des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	161/584 (27,57)	111/584 (19,01)	1,417 [1,146; 1,752] 0,0013	1,614 [1,221; 2,132] 0,0008	0,086 [0,037; 0,134] 0,0007
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 6,6</math> Punkte auf der Domäne Allgemeine Gesundheitswahrnehmung des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	180/584 (30,82)	110/584 (18,84)	1,630 [1,326; 2,004] <0,0001	1,908 [1,450; 2,511] <0,0001	0,113 [0,064; 0,162] <0,0001

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 6,5</math> Punkte auf der Domäne Vitalität des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	121/584 (20,72)	82/584 (14,04)	1,442 [1,118; 1,861] 0,0048	1,558 [1,143; 2,124] 0,0050	0,059 [0,015; 0,102] 0,0082
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5,9</math> Punkte auf der Domäne Soziale Funktionsfähigkeit des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	114/584 (19,52)	78/584 (13,36)	1,408 [1,084; 1,830] 0,0104	1,534 [1,116; 2,109] 0,0084	0,062 [0,019; 0,104] 0,0056
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 6,9</math> Punkte auf der Domäne Emotionale Rollenfunktion des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	150/584 (25,68)	112/584 (19,18)	1,353 [1,091; 1,676] 0,0058	1,454 [1,098; 1,927] 0,0090	0,051 [0,003; 0,098] 0,0356
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 7,4</math> Punkte auf der Domäne Psychisches Wohlbefinden des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	136/584 (23,29)	100/584 (17,12)	1,326 [1,056; 1,667] 0,0153	1,449 [1,081; 1,942] 0,0132	0,058 [0,013; 0,103] 0,0120
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Die Schätzer basieren auf einem adjustierten Modell mit LOCF. Das adjustierte Modell enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ / $>8,5\%$ ) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein). Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben. a: RR, OR und RD sowie 95%-KI aus adjustiertem Modell. HbA <sub>1c</sub> : 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; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)					

**4.3.1.3.8.1.2 Änderung des SF-36 MCS und PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des SF-36 MCS und PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin lispro	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Änderung des SF-36 MCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	-
SF-36 MCS-Wert	581 49,82 (9,441)	582 49,46 (10,058)	-
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>MWD</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>
Woche 52	573 0,873 (0,619)	529 -0,738 (0,627)	1,61 [0,56; 2,66] 0,003 0,11 [-0,01; 0,23]
<i>Änderung des SF-36 PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	-
SF-36 PCS-Wert	581 47,90 (8,016)	582 47,68 (8,086)	-
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>MWD</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>
Woche 52	573 0,703 (0,478)	529 -0,960 (0,484)	1,66 [0,85; 2,47] <0,001



Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin lispro	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
			0,15 [0,03; 0,27]
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>A: ANCOVA-Modell mit LOCF. Das Modell zum Behandlungsunterschied enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math>, <math>&gt; 8,5\%</math> [<math>\leq 69</math>, <math>&gt; 69</math> mmol/mol]), Einnahme von Metformin zu Baseline (ja/nein) als fixe Effekte und SF-36-Wert zu Baseline als Kovariate.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least squares; MCS: Mental Component Score; mmol: Millimol; mol: Mol; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; PCS: Physical Component Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)</p>			

#### 4.3.1.3.8.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

Hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1), die eine Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte (RR: 1,523 [1,234; 1,879];  $p < 0,0001$ ) bzw. um  $\geq 9,6$  Punkte (RR: 1,590 [1,179; 2,144];  $p = 0,0027$ ) auf der SF-36 MCS sowie eine Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte (RR: 1,455 [1,157; 1,828];  $p = 0,0015$ ) auf der SF-36 PCS erreicht haben, zeigte sich für die Auswertungen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro.

Darüber hinaus zeigte sich auch in den Responderanalysen sämtlicher Domänen des SF-36 ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro.

#### 4.3.1.3.8.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)

##### 4.3.1.3.8.2.1 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – MCS / PCS (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsanbiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>					
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	37/132 (28,03)	24/124 (19,35)	1,448 [0,922; 2,275] 0,1091	1,623 [0,904; 2,914] 0,1091	0,087 [-0,017; 0,190] 0,1091
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 9,6</math> Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	21/132 (15,91)	7/124 (5,65)	2,818 [1,242; 6,396] 0,0092	3,162 [1,293; 7,731] 0,0092	0,103 [0,028; 0,177] 0,0092
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	37/132 (28,03)	18/124 (14,52)	1,931 [1,163; 3,206] 0,0097	2,294 [1,224; 4,296] 0,0097	0,135 [0,037; 0,234] 0,0097
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 9,7</math> Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	14/132 (10,61)	10/124 (8,06)	1,315 [0,607; 2,851] 0,5262	1,353 [0,577; 3,169] 0,5262	0,025 [-0,046; 0,097] 0,5262
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben. a: RR, OR und RD sowie 95%-KI wurden unadjustiert berechnet; der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen basiert auf dem exakten Test nach Fisher. 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. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCS: Mental Component Score; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)					

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Domänen (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5,8</math> Punkte auf der Domäne Körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	20/132 (15,15)	21/124 (16,94)	0,895 [0,510; 1,568] 0,7352	0,876 [0,449; 1,709] 0,7352	-0,018 [-0,108; 0,072] 0,7352
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5,3</math> Punkte auf der Domäne Körperliche Rollenfunktion des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	32/132 (24,24)	30/124 (24,19)	1,002 [0,649; 1,546] >0,9999	1,003 [0,566; 1,777] >0,9999	0,000 [-0,105; 0,105] >0,9999
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5,9</math> Punkte auf der Domäne Körperlicher Schmerz des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	41/132 (31,06)	21/124 (16,94)	1,834 [1,152; 2,921] 0,0089	2,210 [1,217; 4,014] 0,0089	0,141 [0,038; 0,244] 0,0089
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 6,6</math> Punkte auf der Domäne Allgemeine Gesundheitswahrnehmung des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	51/132 (38,64)	16/124 (12,90)	2,994 [1,807; 4,963] <0,0001	4,250 [2,261; 7,989] <0,0001	0,257 [0,155; 0,359] <0,0001
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 6,5</math> Punkte auf der Domäne Vitalität des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	29/132 (21,97)	20/124 (16,13)	1,362 [0,814; 2,278] 0,2675	1,464 [0,779; 2,753] 0,2675	0,058 [-0,037; 0,154] 0,2675
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5,9</math> Punkte auf der Domäne Soziale Funktionsfähigkeit des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	35/132 (26,52)	22/124 (17,74)	1,494 [0,931; 2,400] 0,1001	1,673 [0,917; 3,052] 0,1001	0,088 [-0,013; 0,189] 0,1001

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=132)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 6,9</math> Punkte auf der Domäne Emotionale Rollenfunktion des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	36/132 (27,27)	27/124 (21,77)	1,253 [0,811; 1,934] 0,3144	1,347 [0,759; 2,390] 0,3144	0,055 [-0,050; 0,160] 0,3144
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 7,4</math> Punkte auf der Domäne Psychisches Wohlbefinden des SF-36 erreicht haben</i>					
Patienten mit Ver- besserung	36/132 (27,27)	15/124 (12,10)	2,255 [1,300; 3,908] 0,0028	2,725 [1,406; 5,282] 0,0028	0,152 [0,057; 0,247] 0,0028
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben. a: RR, OR und RD sowie 95%-KI wurden unadjustiert berechnet; der p-Wert für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen basiert auf dem exakten Test nach Fisher. 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. 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; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)					

#### 4.3.1.3.8.2.2 Änderung des SF-36 MCS und PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des SF-36 MCS und PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin lispro	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Änderung des SF-36 MCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	N MW (SD)	N MW (SD)	-
SF-36 MCS-Wert	130 48,44 (9,925)	122 49,48 (8,944)	-

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin lispro	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95%-KI]
Woche 52	126 0,292 (1,005)	118 -2,195 (1,104)	2,49 [0,29; 4,68] 0,027 0,21 [-0,04; 0,47]
<i>Änderung des SF-36 PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	N MW (SD)	N MW (SD)	-
SF-36 PCS-Wert	130 45,19 (8,559)	122 44,61 (8,257)	-
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95%-KI]
Woche 52	126 1,980 (0,828)	118 -1,159 (0,910)	3,14 [1,33; 4,95] <0,001 0,33 [0,07; 0,58]
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. a: ANCOVA-Modell mit LOCF. Das Modell zum Behandlungsunterschied enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ , $> 8,5\%$ [ $\leq 69$ , $> 69$ mmol/mol]), Einnahme von Metformin zu Baseline (ja/nein) als fixe Effekte und SF-36-Wert zu Baseline als Kovariate. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least squares; MCS: Mental Component Score; mmol: Millimol; mol: Mol; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; PCS: Physical Component Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)			

#### 4.3.1.3.8.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2), die eine Verbesserung um  $\geq 9,6$  Punkte (RR: 2,818 [1,242; 6,396];  $p=0,0092$ ) auf der SF-36 MCS sowie eine Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte (RR: 1,931 [1,163;

3,206];  $p=0,0097$ ) auf der SF-36 PCS erreicht haben, zeigte sich für die Auswertungen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro.

Darüber hinaus zeigte sich auch in den Responderanalysen der Domänen Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Psychisches Wohlbefinden des SF-36 ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro.

#### 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 4-91: Operationalisierung von „Jegliche unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SURPASS-6	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, welches in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation auftrat, unabhängig davon, ob es als im Zusammenhang mit der Studienmedikation betrachtet wurde. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung (neu auftretend oder sich verschlechternd) sein, das bzw. die in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation auftrat.</li> <li>• Ereignisse, die nicht als unerwünschtes Ereignis zählen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinisch bedeutsame abnormale Laborwerte oder andere abnormale Sicherheitsbewertungen, die mit der zugrunde liegenden Erkrankung assoziiert waren, es sei denn, der Prüfarzt stuft das Ereignis als schwerer, als unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten zu erwarten war, ein.</li> <li>○ Die untersuchte Erkrankung oder eine erwartete Progression, Zeichen oder Symptome derselben, es sei denn, das Ereignis war schwerer, als unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten zu erwarten war.</li> <li>○ Medizinische oder operative Eingriffe (z. B. Endoskopie oder Appendektomie). Der Zustand, der zu diesem Eingriff geführt hat, galt als unerwünschtes Ereignis.</li> <li>○ Situationen, bei denen kein unerwünschtes medizinisches Ereignis auftrat, Aufnahmen aus sozialen/praktischen Gründen in ein Krankenhaus</li> <li>○ Zu erwartende tägliche Fluktuationen von Vorerkrankungen, der zugrunde liegenden Erkrankung oder von Erkrankungen, die zu Beginn der Studie entdeckt wurden, sich aber nicht verschlechtern.</li> </ul> </li> <li>• 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 im Anhang 4-G.5 (Teilanwendungsgebiet d1) und Anhang 4-H.5 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt.</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads sowie schwere unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term werden im Anhang 4-G.2 (Teilanwendungsgebiet d1) und Anhang 4-H.2 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als</li> </ul>

- Todesfall;
  - alle lebensbedrohlichen Situationen;
  - Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung;
  - dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität;
  - kongenitale Anomalie/Geburtsfehler;
  - andere Situationen: Es sollte nach medizinischem oder wissenschaftlichem Ermessen entschieden werden, ob die Meldung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in anderen Situationen angemessen war, z. B. bei wichtigen medizinischen Ereignissen, 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 (z. B. invasiver oder maligner Tumor, intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause gegen allergischen Bronchospasmus, Blutbildungsstörungen oder Krämpfe, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term werden im Anhang 4-G.2 (Teilanwendungsgebiet d1) und Anhang 4-H.2 (Teilanwendungsgebiet d2) 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 in Anhang 4-G.2 (Teilanwendungsgebiet d1) und Anhang 4-H.2 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrads und mit Schweregrad „schwer“) und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation)

- Zur Auswertung unerwünschter Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse wurden alle dokumentierten MedDRA Preferred Terms von zwei internen medizinischen Experten unabhängig voneinander überprüft. Relevante erkrankungsbezogene Ereignisse („Diabetic gastropathy“; „Diabetic foot infection“; „Diabetic gangrene“; „Hyperglycaemia“; „Type 2 diabetes mellitus“; „Diabetes mellitus inadequate control“; „Diabetic metabolic decompensation“; „Glucose tolerance impaired“; „Diabetic neuropathy“; „Blood glucose increased“; „Diabetic nephropathy“; „Diabetic foot“; „Diabetic retinopathy“) wurden aus den diesbezüglichen Analysen entfernt und die Ergebnisse ergänzend dargestellt.
- Die Dokumentation der UE erfolgte während den Studienphasen 2 und 3 (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3). Alle UE zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und der Safety Follow-up Visite oder der Visite zum Studienende wurden in der Auswertung berücksichtigt. UE wurden mit MedDRA Version 25.1 kodiert.
- Unerwünschte Ereignisse wurden zu allen Visiten erhoben
- Auswertung erfolgte im SAS



Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
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 4-92: 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
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE, die zu einer Hospitalisierung führten</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</b>						
SURPASS-6	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 „Jegliche unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

#### 4.3.1.3.9.1 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N =584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)</i>					
Patienten mit Ereignis	423/584 (72,43)	318/584 (54,45)	1,330 [1,216; 1,455] <0,0001	2,198 [1,722; 2,805] <0,0001	0,180 [0,126; 0,234] <0,0001
<i>Unerwünschte Ereignisse (schwer)</i>					
Patienten mit Ereignis	56/584 (9,59)	59/584 (10,10)	0,949 [0,671; 1,343] 0,8444	0,944 [0,642; 1,387] 0,8444	-0,005 [-0,039; 0,029] 0,8444
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>					
Patienten mit Ereignis	28/584 (4,79)	59/584 (10,10)	0,475 [0,307; 0,733] 0,0007	0,448 [0,281; 0,714] 0,0007	-0,053 [-0,083; -0,023] 0,0007

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N =584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>UE, die zu einer Hospitalisierung führten</i>					
Patienten mit Ereignis	26/584 (4,45)	39/584 (6,68)	0,667 [0,411; 1,080] 0,1250	0,651 [0,391; 1,084] 0,1250	-0,022 [-0,049; 0,004] 0,1250
<i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</i>					
Patienten mit Ereignis	33/584 (5,65)	16/584 (2,74)	2,063 [1,148; 3,706] 0,0187	2,126 [1,157; 3,907] 0,0187	0,029 [0,006; 0,052] 0,0187
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%-KI 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					

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N =584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b>Sicherheit</b>					
<i>Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation)</i>					
Patienten mit Ereignis	418/584 (71,58)	302/584 (51,71)	1,384 [1,260; 1,520] <0,0001	2,351 [1,845; 2,996] <0,0001	0,199 [0,144; 0,253] <0,0001
<i>Unerwünschte Ereignisse (schwer) ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation)</i>					
Patienten mit Ereignis	55/584 (9,42)	57/584 (9,76)	0,965 [0,678; 1,372] 0,9209	0,961 [0,651; 1,419] 0,9209	-0,003 [-0,037; 0,030] 0,9209
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation)</i>					

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N =584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
Patienten mit Ereignis	28/584 (4,79)	58/584 (9,93)	0,483 [0,312; 0,747] 0,0011	0,457 [0,286; 0,728] 0,0011	-0,051 [-0,081; -0,022] 0,0011
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%-KI 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					

### Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse

Für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme zeigte sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro für schwerwiegende UE (RR: 0,475 [0,307; 0,733]; p=0,0007). Das Risiko für schwerwiegende UE konnte unter Tirzepatid somit um bis zu 52,5% gegenüber Insulin lispro reduziert werden.

Weiterhin zeigte sich für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Insulin lispro für UE, die zum Behandlungsabbruch führten (RR: 2,063 [1,148; 3,706]; p=0,0187). Die Behandlungsabbrüche waren bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Wesentlichen auf Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (20 von 33 Patienten mit Behandlungsabbruch im gepoolten Tirzepatid-Studienarm zurückzuführen (siehe Anhang 4-G.2.7)). Die unter Tirzepatid aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse waren überwiegend milden Schweregrads, bildeten sich bei fast allen Patienten wieder zurück und dauerten im Median nur 3 Tage (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) an (weitere Details zu gastrointestinalen Ereignissen siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.1).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen für Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation) waren konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro für schwerwiegende UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (RR: 0,483 [0,312; 0,747]; p=0,0011). Das Risiko für schwerwiegende UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse konnte unter Tirzepatid somit ebenfalls um bis zu 51,7% gegenüber Insulin lispro reduziert werden.

#### 4.3.1.3.9.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<b>Sicherheit</b>					
<i>Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)</i>					
Patienten mit Ereignis	92/133 (69,17)	76/124 (61,29)	1,129 [0,943; 1,351] 0,1924	1,417 [0,846; 2,374] 0,1924	0,079 [-0,037; 0,195] 0,1924
<i>Unerwünschte Ereignisse (schwer)</i>					
Patienten mit Ereignis	11/133 (8,27)	12/124 (9,68)	0,855 [0,391; 1,866] 0,8275	0,842 [0,357; 1,984] 0,8275	-0,014 [-0,084; 0,056] 0,8275
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>					
Patienten mit Ereignis	16/133 (12,03)	18/124 (14,52)	0,829 [0,443; 1,552] 0,5849	0,805 [0,391; 1,659] 0,5849	-0,025 [-0,108; 0,058] 0,5849
<i>UE, die zu einer Hospitalisierung führten</i>					
Patienten mit Ereignis	16/133 (12,03)	13/124 (10,48)	1,147 [0,576; 2,287] 0,8440	1,168 [0,537; 2,538] 0,8440	0,015 [-0,062; 0,093] 0,8440
<i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</i>					
Patienten mit Ereignis	10/133 (7,52)	1/124 (0,81)	9,323 [1,211; 71,775] 0,0106	10,000 [1,261; 79,309] 0,0106	0,067 [0,020; 0,115] 0,0106
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%-KI 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					

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<b>Sicherheit</b>					
<i>Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)</i>					
Patienten mit Ereignis	91/133 (68,42)	76/124 (61,29)	1,116 [0,931; 1,338] 0,2417	1,368 [0,818; 2,288] 0,2417	0,071 [-0,045; 0,188] 0,2417
<i>Unerwünschte Ereignisse (schwer)</i>					
Patienten mit Ereignis	11/133 (8,27)	12/124 (9,68)	0,855 [0,391; 1,866] 0,8275	0,842 [0,357; 1,984] 0,8275	-0,014 [-0,084; 0,056] 0,8275
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>					
Patienten mit Ereignis	16/133 (12,03)	18/124 (14,52)	0,829 [0,443; 1,552] 0,5849	0,805 [0,391; 1,659] 0,5849	-0,025 [-0,108; 0,058] 0,5849
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%-KI 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					

### Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse

Es zeigte sich für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Insulin lispro für UE, die zum Behandlungsabbruch führten (RR: 9,323 [1,211; 71,775]; p=0,0106). Dabei zeigten sich diesbezüglich keine Auffälligkeiten bei bestimmten SOC bzw. PT (siehe Anhang 4-H.2.7).

Für die ansonsten betrachteten patientenrelevanten Auswertungen zum Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse zeigte sich für die Auswertungen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin lispro.

Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen für Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation) waren konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse.

**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 4-97: Operationalisierung von UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
<b>SURPASS-6</b>	<p>Folgende für das Anwendungsgebiet bzw. die Therapie unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden analysiert:</p> <p><b><u>Schwere Hypoglykämien<sup>a</sup></u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykämien, auf die mindestens eine der folgenden Angaben gemäß Hypoglykämie-Prüfbogen, zutrafen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aufenthalt in Notaufnahme oder (verlängerte) Hospitalisierung</li> <li>○ Fremdhilfe durch medizinisches Personal wie z. B. Rettungssanitäter, Krankenpfleger oder Arzt</li> <li>○ Behandlung mit Glukagon oder intravenöser Glukose</li> <li>○ Führt zu Behinderung oder dauerhaften Schäden beim Patienten</li> <li>○ Krampfanfall oder Bewusstseinsverlust</li> <li>○ Führt zum Tod oder war lebensbedrohlich</li> </ul> </li> <li>• Zusätzlich werden Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und die Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf dargestellt.</li> </ul> <p><b><u>Nächtliche schwere Hypoglykämien (ergänzend dargestellt)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Nacht (d. h. zwischen Schlafengehen und Aufwachen) auftretende schwere Hypoglykämien (siehe oben)</li> <li>• Zusätzlich werden Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und die Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf dargestellt.</li> </ul> <p><b><u>Schwere, anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Zeitraum 24 Wochen nach Randomisierung lag der <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durchschnitt aus dem wöchentlichen 4-Punkte-Blutzucker-Profil (nüchtern, vor der zweiten Mahlzeit, vor der dritten Mahlzeit, zum Zubettgehen) zu jeglichem Zeitpunkt während eines 2-wöchigen Zeitraums &gt;200 mg/dL (&gt;11,1 mmol/L) oder</li> <li>○ HbA<sub>1c</sub>-Wert ≥8,5% (69 mmol/L) bei unzureichendem Ansprechen auf die bestehende Therapie, definiert als Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes &lt;0,3% in den letzten 3 Monaten</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykämien, die gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen mit Hypoglykämie-spezifischen Symptomen assoziiert waren und durch einen Plasmaglukosewert von &lt;54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL bestätigt wurden und die nicht als schwer einzustufen waren.</li> <li>• Zusätzlich werden Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und die Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf dargestellt.</li> </ul>

**Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (ergänzend dargestellt)**

- 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.

**Pankreatitis**

- Eine akute Pankreatitis wurde diagnostiziert, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt waren:
  - abdomineller Schmerz (charakteristisch für akute Pankreatitis [in der Regel lokalisiert im Epigastrium, strahlt in ca. der Hälfte der Fälle in den Rücken aus [152, 153]; häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen)
  - Serum-Amylase und/oder Lipase  $\geq 3x$  oberer Normalwert oder
  - Nachweis von Veränderungen im Sinne einer akuten Pankreatitis mittels 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.

**Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie**

- Zur Analyse dieser Ereignisse wurden der High Level Term (HLT) „Thyroid neoplasms“ und der Preferred Term (PT) „C-cell hyperplasia“ berücksichtigt.

**Schwere kardiovaskuläre Ereignisse**

- Schwere kardiovaskuläre Ereignisse waren die folgenden, von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudizierten Ereignisse
  - 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 TIA)

**Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen**

- 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.

**Überempfindlichkeit**

- 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:



Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit; ab Beginn der Gabe der Studienmedikation bis zu 24 Stunden nach Ende der Gabe der Studienmedikation;</li> <li>○ Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit; mehr als 24 Stunden nach Ende der Gabe der Studienmedikation, aber vor der darauffolgenden Gabe der Studienmedikation.</li> </ul> <p><b><u>Reaktionen an der Injektionsstelle</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktionen an der Injektionsstelle wurden auf einem separaten Prüfbogen erfasst.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><b><u>Diabetische Retinopathien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De novo Retinopathien oder Fortschreiten einer Retinopathie gemäß dilatierter Funduskopie.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><b><u>Akute Erkrankungen der Gallenblase</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Analyse dieser Ereignisse wurden SMQ verwendet: Gallbladder-related disorders SMQ; Biliary tract disorders SMQ; Gallstone-related disorders SMQ.</li> </ul> <p><b><u>Erkrankungen der Leber</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p><b><u>Schwere gastrointestinale Ereignisse</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Analyse dieser Ereignisse wurde die MedDRA SOC „Gastrointestinal disorders“ verwendet. Es wurden hierfür Ereignisse ausgewertet, die durch den Prüfarzt als schwer eingestuft wurden.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><b><u>Akute renale Ereignisse</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Analyse dieser Ereignisse wurden SMQ verwendet: Acute renal failure SMQ narrow; Chronic kidney disease SMQ narrow.</li> </ul> <p><b><u>Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p><b><u>Amputation/periphere Revaskularisation</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Erfassung dieser Ereignisse wurden PT nach MedDRA verwendet: Amputation; Peripheral revascularization.</li> <li>• 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 Prüfarztes) dargestellt. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Schweregrade „mild“ und „moderat“ werden im Anhang 4-G.5 (Teilanwendungsgebiet d1) und Anhang 4-H.5 (Teilanwendungsgebiet d2) dargestellt.</li> <li>• Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</li> </ul>
a:	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Hypoglykämien entsprechend der Hinweise in der G-BA Beratung [129] bzw. Spruchpraxis des G-BA [98] operationalisiert.</p> <p>CT: Computertomographie; dL: Deziliter; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; HLT: High Level Term; L: Liter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; mmol: Millimol; MRT: Magnetresonanztomographie; PT: Preferred Term; NEC: Nicht anderswo klassifiziert; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; 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 4-98: 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
<b>Schwere Hypoglykämien</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Nächtliche schwere Hypoglykämien</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Pankreatitis</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Überempfindlichkeit</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Reaktionen an der Injektionsstelle</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Diabetische Retinopathien</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Akute Erkrankungen der Gallenblase</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Erkrankungen der Leber</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Schwere gastrointestinale Ereignisse</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Akute renale Ereignisse</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose</b>						
SURPASS-6	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Amputation / periphere Revaskularisation</b>						
SURPASS-6	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. 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 als zunächst 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, die einer Rescue-Therapie bedurfte, 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 „Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### 4.3.1.3.10.1 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b>Sicherheit</b>					
<i>Schwere Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	2/584 (0,34)	22/584 (3,77)	0,091 [0,021; 0,385] <0,0001	0,088 [0,021; 0,375] <0,0001	-0,034 [-0,050; -0,018] <0,0001
<i>Nächtliche schwere Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	2/584 (0,34)	10/584 (1,71)	0,200 [0,044; 0,909] 0,0376	0,197 [0,043; 0,904] 0,0376	-0,014 [-0,025; -0,002] 0,0376
<i>Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte<sup>b</sup></i>					
Patienten mit Ereignis	2/584 (0,34)	13/584 (2,23)	0,154 [0,035; 0,679] 0,0070	0,151 [0,034; 0,672] 0,0070	-0,019 [-0,032; -0,006] 0,0070
<i>Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker &lt;54 mg/dL)</i>					
Patienten mit Ereignis	46/584 (7,88)	250/584 (42,81)	0,184 [0,137; 0,247] <0,0001	0,114 [0,081; 0,161] <0,0001	-0,349 [-0,395; -0,304] <0,0001
<i>Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)</i>					
Patienten mit Ereignis	139/584 (23,80)	371/584 (63,53)	0,375 [0,320; 0,439] <0,0001	0,179 [0,139; 0,231] <0,0001	-0,397 [-0,449; -0,345] <0,0001
<i>Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	24/584 (4,11)	100/584 (17,12)	0,240 [0,156; 0,369] <0,0001	0,207 [0,131; 0,329] <0,0001	-0,130 [-0,165; -0,096] <0,0001
<i>Pankreatitis</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-
<i>Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	8/584 (1,37)	13/584 (2,23)	0,615 [0,257; 1,474] 0,3789	0,610 [0,251; 1,483] 0,3789	-0,009 [-0,024; 0,007] 0,3789
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	1/584 (0,17)	0,333 [0,014; 8,166] >0,9999	0,333 [0,014; 8,185] >0,9999	-0,002 [-0,005; 0,002] >0,9999
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit– alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	2/584 (0,34)	1/584 (0,17)	2,000 [0,182; 21,996] >0,9999	2,003 [0,181; 22,155] >0,9999	0,002 [-0,004; 0,008] >0,9999
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	15/584 (2,57)	6/584 (1,03)	2,500 [0,977; 6,399] 0,0757	2,540 [0,978; 6,592] 0,0757	0,015 [0,000; 0,031] 0,0757
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	5/584 (0,86)	1/584 (0,17)	5,000 [0,586; 42,666] 0,2175	5,035 [0,586; 43,226] 0,2175	0,007 [-0,001; 0,015] 0,2175
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-
<i>Diabetische Retinopathien – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	6/584 (1,03)	8/584 (1,37)	0,750 [0,262; 2,148] 0,7893	0,747 [0,258; 2,168] 0,7893	-0,003 [-0,016; 0,009] 0,7893
<i>Diabetische Retinopathien – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	1/584 (0,17)	3/584 (0,51)	0,333 [0,035; 3,195] 0,6244	0,332 [0,034; 3,203] 0,6244	-0,003 [-0,010; 0,003] 0,6244
<i>Diabetische Retinopathien – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	1/584 (0,17)	0,333 [0,014; 8,166] >0,9999	0,333 [0,014; 8,185] >0,9999	-0,002 [-0,005; 0,002] >0,9999
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	9/584 (1,54)	3/584 (0,51)	3,000 [0,816; 11,026] 0,1439	3,031 [0,817; 11,254] 0,1439	0,010 [-0,001; 0,022] 0,1439
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	2/584 (0,34)	1/584 (0,17)	2,000 [0,182; 21,996] >0,9999	2,003 [0,181; 22,155] >0,9999	0,002 [-0,004; 0,008] >0,9999
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	2/584 (0,34)	1/584 (0,17)	2,000 [0,182; 21,996] >0,9999	2,003 [0,181; 22,155] >0,9999	0,002 [-0,004; 0,008] >0,9999
<i>Erkrankungen der Leber – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	20/584 (3,42)	14/584 (2,40)	1,429 [0,729; 2,801] 0,3845	1,444 [0,722; 2,887] 0,3845	0,010 [-0,009; 0,030] 0,3845
<i>Erkrankungen der Leber – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	3/584 (0,51)	1/584 (0,17)	3,000 [0,313; 28,757] 0,6244	3,010 [0,312; 29,024] 0,6244	0,003 [-0,003; 0,010] 0,6244
<i>Erkrankungen der Leber – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	2/584 (0,34)	1/584 (0,17)	2,000 [0,182; 21,996] >0,9999	2,003 [0,181; 22,155] >0,9999	0,002 [-0,004; 0,008] >0,9999



Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Schwere gastrointestinale Ereignisse</i>					
Patienten mit Ereignis	18/584 (3,08)	2/584 (0,34)	9,000 [2,098; 38,613] 0,0004	9,254 [2,138; 40,067] 0,0004	0,027 [0,013; 0,042] 0,0004
<i>Schwere gastrointestinale Ereignisse – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	2/584 (0,34)	0,200 [0,010; 4,157] 0,4996	0,199 [0,010; 4,161] 0,4996	-0,003 [-0,008; 0,001] 0,4996
<i>Akute renale Ereignisse – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	3/584 (0,51)	5/584 (0,86)	0,600 [0,144; 2,499] 0,7256	0,598 [0,142; 2,514] 0,7256	-0,003 [-0,013; 0,006] 0,7256
<i>Akute renale Ereignisse – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	1/584 (0,17)	0/584 (0,00)	3,000 [0,122; 73,491] >0,9999	3,005 [0,122; 73,920] >0,9999	0,002 [-0,002; 0,005] >0,9999
<i>Akute renale Ereignisse – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	1/584 (0,17)	0/584 (0,00)	3,000 [0,122; 73,491] >0,9999	3,005 [0,122; 73,920] >0,9999	0,002 [-0,002; 0,005] >0,9999
<i>Metabolische Azidose; einschließlich diabetische Ketoazidose</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-
<i>Amputation / periphere Revaskularisation</i>					
Patienten mit Ereignis	0/584 (0,00)	0/584 (0,00)	-	-	-
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%-KI erfolgte unadjustiert.					
b: Gemäß statistischem Analyseplan [32] war für diesen Endpunkt, bei ausreichender Anzahl der Ereignisse, eine Ereigniszeitanalyse vorgesehen. Das diesbezügliche Ergebnis beträgt HR: 0,145 [0,033; 0,641]; p=0,0109 (Hazard Ratio, zweiseitige Konfidenzintervalle und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell).					
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					
dL: Deziliter; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; 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 4-100: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro HR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>			
<b>Sicherheit</b>			
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE</i>			
Patienten mit Ereignis	8 (1,4)	10 (1,7)	0,77 [0,30; 1,95] 0,579
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache</i>			
Patienten mit Ereignis	3 (0,5)	2 (0,3)	1,48 [0,25; 8,85] 0,669
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt</i>			
Patienten mit Ereignis	0 (0,0)	4 (0,7)	n.b.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris</i>			
Patienten mit Ereignis	0 (0,0)	1 (0,2)	n.b.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>			
Patienten mit Ereignis	0 (0,0)	1 (0,2)	n.b.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention</i>			
Patienten mit Ereignis	1 (0,2)	6 (1,0)	0,16 [0,02; 1,31] 0,087
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse</i>			
Patienten mit Ereignis	4 (0,7)	1 (0,2)	3,89 [0,43; 34,79] 0,225
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			

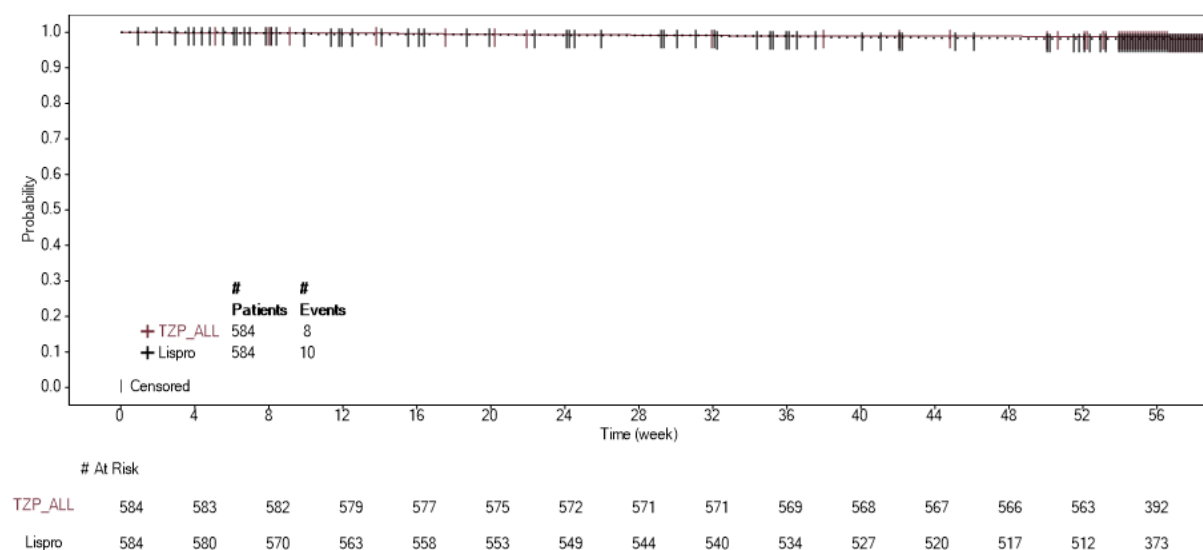


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

Tabelle 4-101: Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

Woche	Schwere Hypoglykämien (n (%); E)		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=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)
Gesamt	N=584	N=584	N=584	N=584	N=584	N=584
	2 (0,34); 11	22 (3,77); 33	46 (7,88); 219	250 (42,81); 1.760	139 (23,80); 857	371 (63,53); 6.894
Baseline	N=584	N=584	N=584	N=584	N=584	N=584
	3 (0,51); 3	0 (0,00); 0	18 (3,08); 57	16 (2,74); 55	60 (10,27); 222	46 (7,88); 185
0-4	N=584	N=583	N=584	N=583	N=584	N=583
	0 (0,00); 0	2 (0,34); 2	12 (2,05); 30	34 (5,83); 56	38 (6,51); 92	101 (17,32); 248
4-8	N=582	N=572	N=582	N=572	N=582	N=572
	0 (0,00); 0	3 (0,52); 3	11 (1,89); 16	70 (12,24); 147	41 (7,04); 83	168 (29,37); 612
8-12	N=579	N=569	N=579	N=569	N=579	N=569
	0 (0,00); 0	5 (0,88); 6	5 (0,86); 9	79 (13,88); 161	26 (4,49); 52	188 (33,04); 660

Woche	Schwere Hypoglykämien (n (%); E)		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=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)
12-16	N=577	N=557	N=577	N=557	N=577	N=557
	0 (0,00); 0	5 (0,90); 9	9 (1,56); 16	82 (14,72); 150	40 (6,93); 76	183 (32,85); 653
16-20	N=575	N=551	N=575	N=551	N=575	N=551
	0 (0,00); 0	1 (0,18); 1	4 (0,70); 8	80 (14,52); 178	25 (4,35); 55	179 (32,49); 709
20-24	N=575	N=547	N=575	N=547	N=575	N=547
	1 (0,17); 1	3 (0,55); 3	4 (0,70); 8	80 (14,63); 171	22 (3,83); 57	173 (31,63); 692
24-32	N=573	N=541	N=573	N=541	N=573	N=541
	1 (0,17); 1	3 (0,55); 3	9 (1,57); 41	96 (17,74); 283	30 (5,24); 129	190 (35,12); 1.032
32-40	N=570	N=531	N=570	N=531	N=570	N=531
	2 (0,35); 2	1 (0,19); 1	8 (1,40); 31	92 (17,33); 257	30 (5,26); 109	180 (33,90); 929
40 - Ende der Behandlungsphase	N=570	N=529	N=570	N=529	N=570	N=529
	2 (0,35); 7	4 (0,76); 5	10 (1,75); 52	92 (17,39); 341	34 (5,96); 164	156 (29,49); 1.259
Safety Follow-Up	N=567	N=526	N=567	N=526	N=567	N=526
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	3 (0,53); 7	9 (1,71); 15	15 (2,65); 35	35 (6,65); 96

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 Patienten mit Wert zu Baseline und post-Baseline-Wert zum jeweiligen Zeitpunkt; n (%): Anzahl (Anteil) Patienten mit Ereignis

### Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Teilanwendungsgebiet d1

Für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme zeigte sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro für die Endpunkte „Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL)“ (RR: 0,184 [0,137; 0,247]; p<0,0001), „Nicht schwere symptomatische bestätigte

Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 70$  mg/dL)“ (RR: 0,375 [0,320; 0,439];  $p < 0,0001$ ) und „Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien“ (RR: 0,240 [0,156; 0,369];  $p < 0,0001$ ). Das Risiko für nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien konnte unter Tirzepatid somit um bis zu 82% gegenüber Insulin lispro reduziert werden.

Zudem zeigte sich für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme insbesondere ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro für die Endpunkte „Schwere Hypoglykämien“ (RR: 0,091 [0,021; 0,385];  $p < 0,0001$ ) und „Nächtliche schwere Hypoglykämien“ (RR: 0,200 [0,044; 0,909];  $p = 0,0376$ ). Das Risiko für schwere Hypoglykämien konnte unter Tirzepatid somit um bis zu 91% gegenüber Insulin lispro reduziert werden.

Weiterhin zeigte sich bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro für den Endpunkt „Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte“ (RR: 0,154 [0,035; 0,679];  $p = 0,0070$ ). Das Risiko für schwere anhaltende Hyperglykämien, die einer Rescue-Therapie bedurften, konnte unter Tirzepatid somit um 86% gegenüber Insulin lispro reduziert werden.

Hinsichtlich des prädefinierten UE von besonderem Interesse „Schwere gastrointestinale Ereignisse“ (operationalisiert als MedDRA SOC „Gastrointestinal disorders“) zeigte sich bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Insulin lispro (RR: 9,000 [2,098; 38,613];  $p = 0,0004$ ). Bei den im Tirzepatid-Arm aufgetretenen Preferred terms für dieses UE von besonderem Interesse handelte es sich um folgende vereinzelt auftretenden Ereignisse: „Übelkeit“ (7 Ereignisse); „Diarrhö“ (3 Ereignisse); „Abdominalschmerz“ (2 Ereignisse); „Schmerzen Oberbauch“ (1 Ereignis); „Erbrechen“ (1 Ereignis); „Dyspepsie“ (3 Ereignisse); „Obstipation“ (1 Ereignis); „Flatulenz“ (1 Ereignis); „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (1 Ereignis). Diese genannten Ereignisse decken sich mit entsprechenden Hinweisen in der Fachinformation von Tirzepatid [21], sodass ein Kausalzusammenhang möglich ist. Laut Fachinformation waren die gastrointestinalen Reaktionen im Allgemeinen „meist leicht oder moderat, traten häufiger während einer Dosissteigerung auf und nahmen mit der Zeit ab.“ [21]. Im EPAR werden die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse als von geringer Bedeutung angesehen, da sie meist nur vorübergehend auftreten und durch Dosisanpassung kontrolliert werden können [22]. Weitere Ereignisse, die im Rahmen des prädefinierten UE von besonderem Interesse „Schwere gastrointestinale Ereignisse“ auftraten waren „Gastritis“ (4 Ereignisse), „Kolitis“ (2 Ereignisse), „Kolonfistel“ (1 Ereignis), „Gastro-intestinalblutung“ (1 Ereignis) und „Darmdivertikel hämorrhagisch“ (1 Ereignis). Für letzt-genannte Ereignisse liegen keine Hinweise auf einen entsprechenden Kausalzusammenhang vor.

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: 5,333 [3,110; 9,147];  $p < 0,0001$ ), Übelkeit (RR: 17,714 [8,345; 37,604];  $p < 0,0001$ ) und Erbrechen (RR: 14,750 [5,393; 40,342];  $p < 0,0001$ ) statistisch signifikante Nachteile gegenüber Insulin lispro (siehe Tabelle 4-102). Diese im gepoolten Tirzepatid-Studienarm aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse waren allerdings überwiegend milden Schweregrads (siehe Tabelle 4-102 und Abbildung 21).

Tabelle 4-102: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b>Sicherheit</b>					
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	80/584 (13,70)	15/584 (2,57)	5,333 [3,110; 9,147] <0,0001	6,021 [3,424; 10,587] <0,0001	0,111 [0,081; 0,142] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	47/584 (8,05)	8/584 (1,37)	5,875 [2,801; 12,323] <0,0001	6,302 [2,951; 13,458] <0,0001	0,067 [0,043; 0,091] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	31/584 (5,31)	7/584 (1,20)	4,429 [1,966; 9,976] <0,0001	4,621 [2,018; 10,580] <0,0001	0,041 [0,021; 0,061] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	2/584 (0,34)	0/584 (0,00)	5,000 [0,241; 103,921] 0,4996	5,017 [0,240; 104,731] 0,4996	0,003 [-0,001; 0,008] 0,4996
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	124/584 (21,23)	7/584 (1,20)	17,714 [8,345; 37,604] <0,0001	22,220 [10,276; 48,048] <0,0001	0,200 [0,166; 0,235] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – mild</i>					

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
Patienten mit Ereignis	74/584 (12,67)	4/584 (0,68)	18,500 [6,809; 50,266] <0,0001	21,039 [7,639; 57,946] <0,0001	0,120 [0,092; 0,148] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	43/584 (7,36)	3/584 (0,51)	14,333 [4,472; 45,941] <0,0001	15,393 [4,748; 49,907] <0,0001	0,068 [0,047; 0,090] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	7/584 (1,20)	0/584 (0,00)	15,000 [0,859; 262,031] 0,0153	15,182 [0,865; 266,432] 0,0153	0,012 [0,003; 0,021] 0,0153
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	59/584 (10,10)	4/584 (0,68)	14,750 [5,393; 40,342] <0,0001	16,295 [5,879; 45,168] <0,0001	0,094 [0,069; 0,120] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	37/584 (6,34)	2/584 (0,34)	18,500 [4,480; 76,402] <0,0001	19,684 [4,722; 82,059] <0,0001	0,060 [0,040; 0,080] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	21/584 (3,60)	2/584 (0,34)	10,500 [2,473; 44,578] <0,0001	10,854 [2,533; 46,506] <0,0001	0,033 [0,017; 0,048] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	1/584 (0,17)	0/584 (0,00)	3,000 [0,122; 73,491] >0,9999	3,005 [0,122; 73,920] >0,9999	0,002 [-0,002; 0,005] >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%-KI 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					

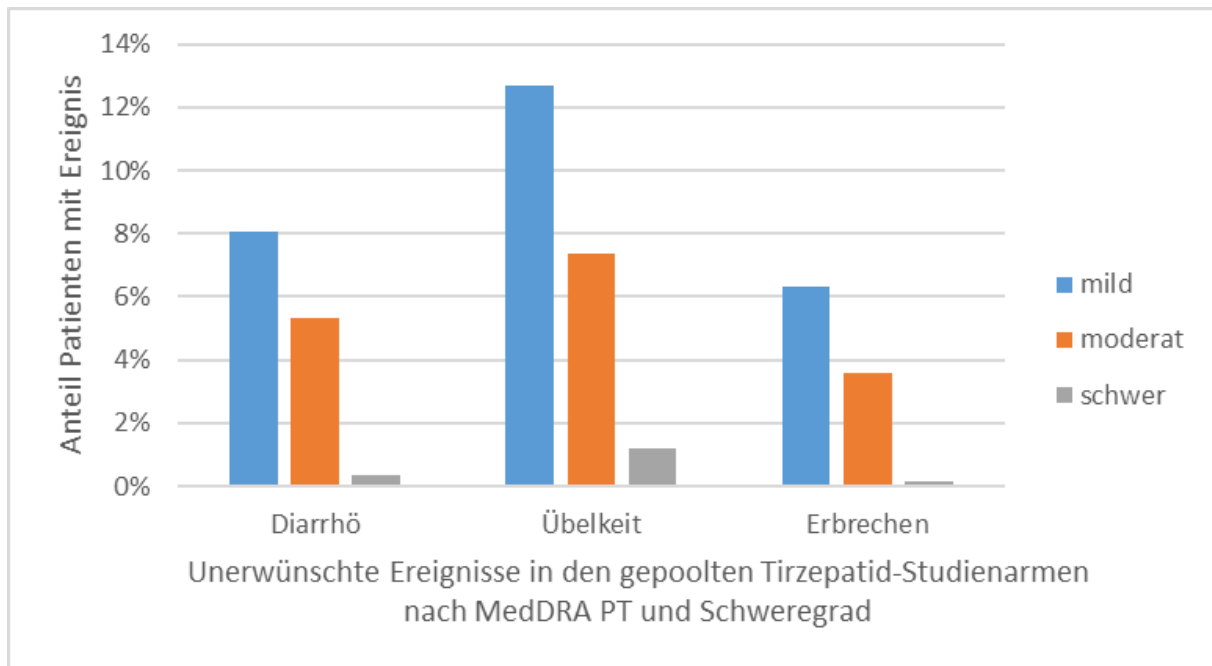


Abbildung 21: Schweregrade von Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

Die gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme bildeten sich bei 96,3% der Patienten wieder zurück (Übelkeit: 96,0%; Erbrechen: 94,9%; Diarrhö: 97,5%) und dauerten im Median 3 Tage an (Übelkeit: 4 Tage; Erbrechen: 2 Tage; Diarrhö: 4 Tage). Dabei ist die Dauer der aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung des T2DM und damit langfristigen Therapiedauer zu bewerten. Zudem zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die in der Studie erhobenen patientenberichteten Endpunkte. Vielmehr zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der meisten erhobenen patientenberichteten Endpunkte zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro.

Für die ansonsten betrachteten UE von besonderem Interesse zeigte sich für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin lispro. 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.2. Bei der Auflistung sind die gemäß Verfahrensordnung zugrunde gelegten Schwellenwerte für die diesbezügliche Darstellung in Verbindung mit der tatsächlich geringen Ereigniszahl zu berücksichtigen.



#### 4.3.1.3.10.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<b>Sicherheit</b>					
<i>Schwere Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	3/124 (2,42)	0,133 [0,007; 2,553] 0,1109	0,130 [0,007; 2,543] 0,1109	-0,024 [-0,051; 0,003] 0,1109
<i>Nächtliche schwere Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	1/124 (0,81)	0,311 [0,013; 7,560] 0,4825	0,308 [0,012; 7,641] 0,4825	-0,008 [-0,024; 0,008] 0,4825
<i>Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte<sup>b</sup></i>					
Patienten mit Ereignis	1/133 (0,75)	1/124 (0,81)	0,932 [0,059; 14,745] >0,9999	0,932 [0,058; 15,060] >0,9999	-0,001 [-0,022; 0,021] >0,9999
<i>Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker &lt;54 mg/dL)</i>					
Patienten mit Ereignis	11/133 (8,27)	55/124 (44,35)	0,186 [0,102; 0,340] <0,0001	0,113 [0,056; 0,230] <0,0001	-0,361 [-0,460; -0,262] <0,0001
<i>Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)</i>					
Patienten mit Ereignis	32/133 (24,06)	83/124 (66,94)	0,359 [0,259; 0,498] <0,0001	0,157 [0,091; 0,270] <0,0001	-0,429 [-0,539; -0,319] <0,0001
<i>Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	3/133 (2,26)	18/124 (14,52)	0,155 [0,047; 0,515] 0,0004	0,136 [0,039; 0,474] 0,0004	-0,123 [-0,190; -0,056] 0,0004
<i>Pankreatitis</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	7/133 (5,26)	4/124 (3,23)	1,632 [0,490; 5,438] 0,5427	1,667 [0,476; 5,839] 0,5427	0,020 [-0,029; 0,069] 0,5427
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit– alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	1/133 (0,75)	0/124 (0,00)	2,798 [0,115; 68,040] >0,9999	2,819 [0,114; 69,845] >0,9999	0,008 [-0,007; 0,022] >0,9999
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	1/133 (0,75)	2/124 (1,61)	0,466 [0,043; 5,077] 0,6107	0,462 [0,041; 5,161] 0,6107	-0,009 [-0,035; 0,018] 0,6107
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	2/133 (1,50)	0/124 (0,00)	4,663 [0,226; 96,175] 0,4987	4,734 [0,225; 99,581] 0,4987	0,015 [-0,006; 0,036] 0,4987

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Diabetische Retinopathien – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	1/124 (0,81)	0,311 [0,013; 7,560] 0,4825	0,308 [0,012; 7,641] 0,4825	-0,008 [-0,024; 0,008] 0,4825
<i>Diabetische Retinopathien – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Diabetische Retinopathien – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	3/133 (2,26)	0/124 (0,00)	6,528 [0,341; 125,114] 0,2480	6,678 [0,341; 130,606] 0,2480	0,023 [-0,003; 0,048] 0,2480
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Erkrankungen der Leber – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	6/133 (4,51)	2/124 (1,61)	2,797 [0,575; 13,600] 0,2838	2,882 [0,571; 14,555] 0,2838	0,029 [-0,013; 0,071] 0,2838
<i>Erkrankungen der Leber – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Erkrankungen der Leber – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Schwere gastrointestinale Ereignisse</i>					
Patienten mit Ereignis	1/133 (0,75)	0/124 (0,00)	2,798 [0,115; 68,040] >0,9999	2,819 [0,114; 69,845] >0,9999	0,008 [-0,007; 0,022] >0,9999
<i>Schwere gastrointestinale Ereignisse – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	1/133 (0,75)	0/124 (0,00)	2,798 [0,115; 68,040] >0,9999	2,819 [0,114; 69,845] >0,9999	0,008 [-0,007; 0,022] >0,9999
<i>Akute renale Ereignisse – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	2/133 (1,50)	3/124 (2,42)	0,622 [0,106; 3,658] 0,6746	0,616 [0,101; 3,748] 0,6746	-0,009 [-0,043; 0,025] 0,6746
<i>Akute renale Ereignisse – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	1/133 (0,75)	0/584 (0,00)	2,798 [0,115; 68,040] >0,9999	2,819 [0,114; 69,845] >0,9999	0,008 [-0,007; 0,022] >0,9999
<i>Akute renale Ereignisse – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	1/133 (0,75)	0/124 (0,00)	2,798 [0,115; 68,040] >0,9999	2,819 [0,114; 69,845] >0,9999	0,008 [-0,007; 0,022] >0,9999
<i>Metabolische Azidose; einschließlich diabetische Ketoazidose</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Amputation / periphere Revaskularisation</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
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%-KI erfolgte unadjustiert.					
b: Gemäß statistischem Analyseplan [32] war für diesen Endpunkt, bei ausreichender Anzahl der Ereignisse, eine Ereigniszeitanalyse vorgesehen. Das diesbezügliche Ergebnis beträgt HR: 0,947 [0,059; 15,142]; p=0,9694 (Hazard Ratio, zweiseitige Konfidenzintervalle und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell).					
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					
dL: Deziliter; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; 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 4-104: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro HR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>			
<b>Sicherheit</b>			
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE</i>			
Patienten mit Ereignis	7 (5,3)	5 (4,0)	1,31 [0,41; 4,12] 0,647
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache</i>			
Patienten mit Ereignis	3 (2,3)	0 (0,0)	n.b.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt</i>			
Patienten mit Ereignis	2 (1,5)	1 (0,8)	1,88 [0,17; 20,73] 0,606
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris</i>			
Patienten mit Ereignis	0 (0,0)	1 (0,8)	n.b.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>			
Patienten mit Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention</i>			
Patienten mit Ereignis	1 (0,8)	1 (0,8)	0,94 [0,06; 15,02] 0,965
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse</i>			
Patienten mit Ereignis	3 (2,3)	2 (1,6)	1,40 [0,23; 8,38] 0,712
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			

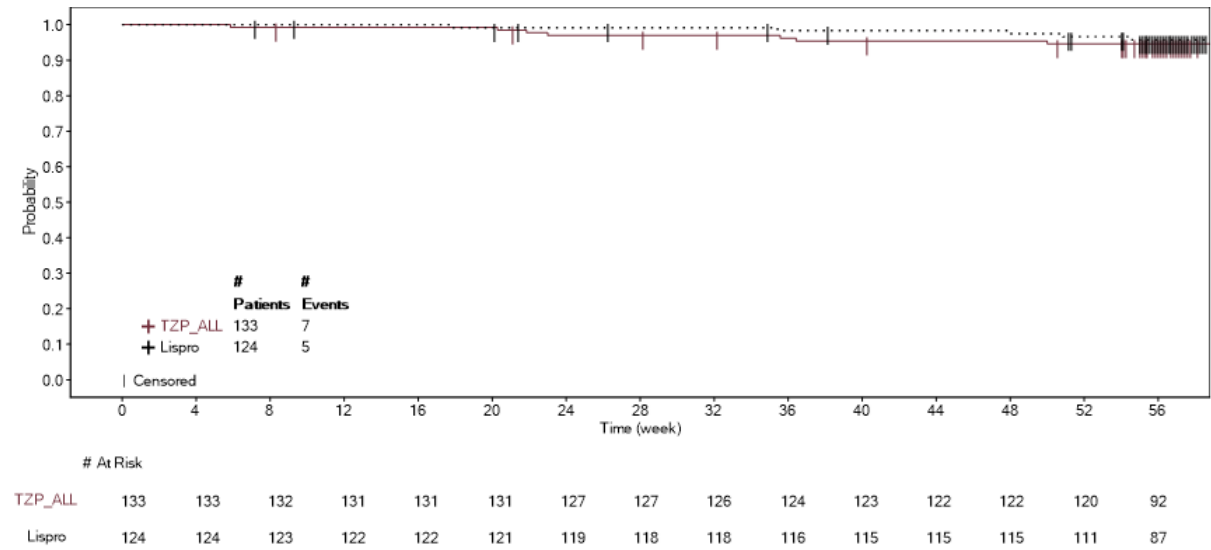


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

Tabelle 4-105: Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

Woche	Schwere Hypoglykämien (n (%); E)		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=133)	Insulin lispro (N=124)	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)
Gesamt	N=133	N=124	N=133	N=124	N=133	N=124
	0 (0,00); 0	3 (2,42); 3	11 (8,27); 29	55 (44,35); 417	32 (24,06); 221	83 (66,94); 1.683
Baseline	N=133	N=124	N=133	N=124	N=133	N=124
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	3 (2,26); 4	2 (1,61); 6	14 (10,53); 49	14 (11,29); 35
0-4	N=133	N=124	N=133	N=124	N=133	N=124
	0 (0,00); 0	1 (0,81); 1	2 (1,50); 2	5 (4,03); 6	5 (3,76); 7	12 (9,68); 33
4-8	N=133	N=124	N=133	N=124	N=133	N=124
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	3 (2,26); 3	15 (12,10); 23	13 (9,77); 21	35 (28,23); 133

Woche	Schwere Hypoglykämien (n (%); E)		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=133)	Insulin lispro (N=124)	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)
8-12	N=131	N=122	N=131	N=122	N=131	N=122
	0 (0,00); 0	1 (0,82); 1	2 (1,53); 2	20 (16,39); 32	5 (3,82); 17	39 (31,97); 140
12-16	N=131	N=122	N=131	N=122	N=131	N=122
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	3 (2,29); 4	17 (13,93); 29	10 (7,63); 30	44 (36,07); 168
16-20	N=130	N=120	N=130	N=120	N=130	N=120
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	1 (0,77); 1	15 (12,50); 33	8 (6,15); 15	32 (26,67); 155
20-24	N=129	N=119	N=129	N=119	N=129	N=119
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	2 (1,55); 3	16 (13,45); 31	7 (5,43); 24	40 (33,61); 125
24-32	N=127	N=118	N=127	N=118	N=127	N=118
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	2 (1,57); 3	25 (21,19); 75	7 (5,51); 36	42 (35,59); 264
32-40	N=125	N=117	N=125	N=117	N=125	N=117
	0 (0,00); 0	1 (0,85); 1	2 (1,60); 4	22 (18,80); 87	9 (7,20); 32	34 (29,06); 271
40 - Ende der Behandlungsphase	N=125	N=117	N=125	N=117	N=125	N=117
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	2 (1,60); 2	19 (16,24); 95	6 (4,80); 30	39 (33,33); 349
Safety Follow-Up	N=124	N=118	N=124	N=118	N=124	N=118
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	1 (0,81); 5	1 (0,85); 6	3 (2,42); 9	13 (11,02); 42

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 Patienten mit Wert zu Baseline und post-Baseline-Wert zum jeweiligen Zeitpunkt; n (%): Anzahl (Anteil) Patienten mit Ereignis

### Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Teilanwendungsgebiet d2

Für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme zeigte sich für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin lispro für die Endpunkte „Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL)“ (RR: 0,186 [0,102; 0,340]; p<0,0001), „Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)“ (RR: 0,359 [0,259; 0,498]; p<0,0001) und „Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien“ (RR: 0,155 [0,047; 0,515]; p=0,0004). Das Risiko für nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien konnte unter Tirzepatid somit um bis zu 85% gegenüber Insulin lispro reduziert werden.

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: 5,128 [1,160; 22,676]; p=0,0203) und Übelkeit (RR: 17,714 [2,407; 130,362]; p<0,0001) statistisch signifikante Nachteile gegenüber Insulin lispro (siehe Tabelle 4-106). Diese im gepoolten Tirzepatid-Studienarm aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse waren allerdings überwiegend milden Schweregrads (siehe Tabelle 4-106 und Abbildung 23).

Tabelle 4-106: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<b>Sicherheit</b>					
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	11/133 (8,27)	2/124 (1,61)	5,128 [1,160; 22,676] 0,0203	5,500 [1,194; 25,334] 0,0203	0,067 [0,015; 0,118] 0,0203
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	10/133 (7,52)	1/124 (0,81)	9,323 [1,211; 71,775] 0,0106	10,000 [1,261; 79,309] 0,0106	0,067 [0,020; 0,115] 0,0106



Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	1/133 (0,75)	1/124 (0,81)	0,932 [0,059; 14,745] >0,9999	0,932 [0,058; 15,060] >0,9999	-0,001 [-0,022; 0,021] >0,9999
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	19/133 (14,29)	1/124 (0,81)	17,714 [2,407; 130,362] <0,0001	20,500 [2,701; 155,615] <0,0001	0,135 [0,073; 0,196] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	12/133 (9,02)	1/124 (0,81)	11,188 [1,476; 84,784] 0,0029	12,198 [1,562; 95,266] 0,0029	0,082 [0,031; 0,133] 0,0029
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	7/133 (5,26)	0/124 (0,00)	13,989 [0,807; 242,386] 0,0148	14,763 [0,834; 261,255] 0,0148	0,053 [0,015; 0,091] 0,0148
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	3/133 (2,26)	0/124 (0,00)	6,528 [0,341; 125,114] 0,2480	6,678 [0,341; 130,606] 0,2480	0,023 [-0,003; 0,048] 0,2480
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	2/133 (1,50)	0/124 (0,00)	4,663 [0,226; 96,175] 0,4987	4,734 [0,225; 99,581] 0,4987	0,015 [-0,006; 0,036] 0,4987
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	1/133 (0,75)	0/124 (0,00)	2,798 [0,115; 68,040] >0,9999	2,819 [0,114; 69,845] >0,9999	0,008 [-0,007; 0,022] >0,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N=124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/133 (0,00)	0/124 (0,00)	-	-	-
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%-KI 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					

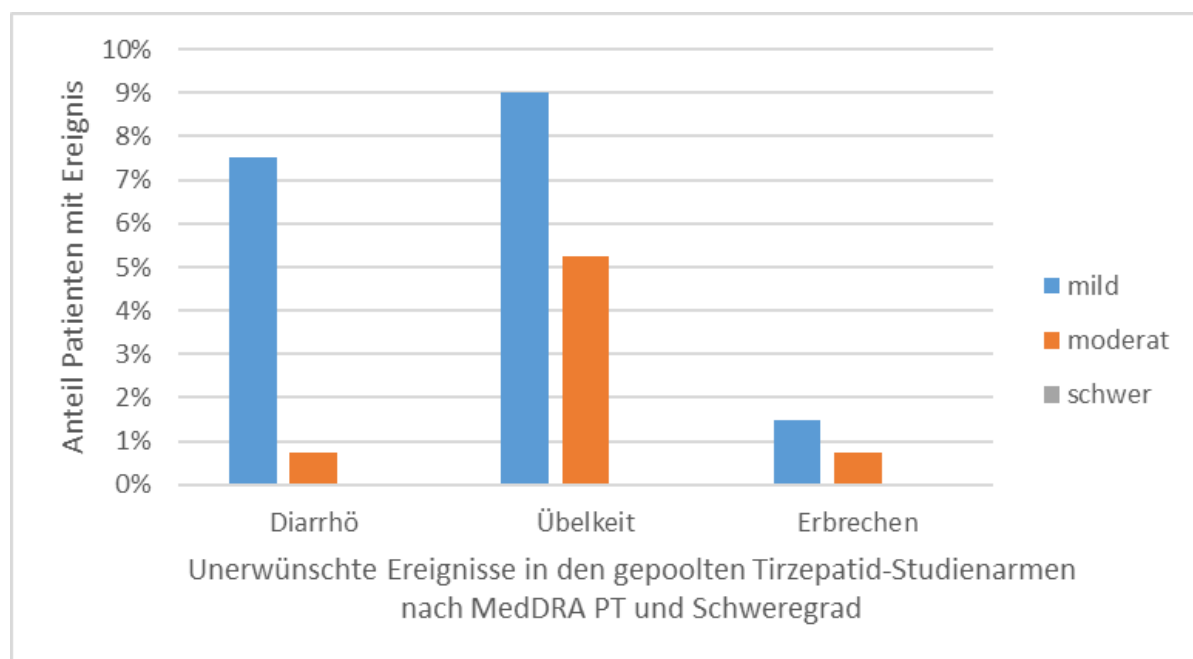


Abbildung 23: Schweregrade von Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

Die gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme bildeten sich bei allen Patienten wieder zurück (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö: 100%) und dauerten im Median 4 Tage an (Übelkeit: 3 Tage; Erbrechen: 2 Tage; Diarrhö: 4,5 Tage). Dabei ist die Dauer der aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung des T2DM und damit langfristigen Therapiedauer zu bewerten. Zudem zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die in der Studie erhobenen

patientenberichteten Endpunkte. Vielmehr zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der meisten erhobenen patientenberichteten Endpunkte zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro.

Für die ansonsten betrachteten UE von besonderem Interesse zeigte sich für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin lispro. 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-H.2. Bei der Auflistung sind die gemäß Verfahrensordnung zugrunde gelegten Schwellenwerte für die diesbezügliche Darstellung in Verbindung mit der tatsächlich geringen Ereigniszahl zu berücksichtigen.

#### 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.<sup>17</sup>

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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- 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.

*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 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1)**

**4.3.1.3.11.1.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-107: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/ DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Operationalisierung</b>											
<b>Gesamtmortalität</b>											
Anzahl der Todesfälle, erfasst im Rahmen der Erhebung der UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert</b>											
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zwischen Baseline und Woche 52	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
<b>Körpergewicht</b>											
Änderung des Körpergewichts zwischen Baseline und Woche 52	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
<b>Renale Morbidität</b>											
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kombinierter renaler Endpunkt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36</b>											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Jegliche unerwünschte Ereignisse</b>											
Anteil der Patienten mit UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit UE (schwer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung führten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>											
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere Hypoglykämien	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit dem UE Pankreatitis	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen											
jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>



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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit dem UE Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit											
jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Reaktionen an der Injektionsstelle	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Diabetische Retinopathien											
jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Akute Erkrankungen der Gallenblase											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit UE Erkrankungen der Leber											
jeglicher Schweregrad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit UE Schwere gastrointestinale Ereignisse											
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Akute renale Ereignisse											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose											
	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Amputation / periphere Revaskularisation											
	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.                      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.</p>											

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
<p>BMI: Body Mass Index; dL: Deziliter; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; MCS: Mental Component Score; mg: Milligramm; n.d.: Nicht durchgeführt; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; PCS: Physical Component Score; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen); SU: Sulfonylharnstoff; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>											

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

### 4.3.1.3.11.1.2 Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen

Tabelle 4-108: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SURPASS-6 (Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	Region	HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline	Behandlung mit Metformin zu Baseline	Diabetesdauer	Bedarf einer Insulin-optimierung	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	OECD-Land	Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn
<b>Operationalisierung</b>											
<b>Gesamtmortalität</b>											
Anzahl der Todesfälle, erfasst im Rahmen der Erhebung der UE	0,3134	0,5231	0,8386	0,9053	0,3401	0,4731	0,9940	0,6010	0,0854	0,9330	0,6385
<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert</b>											
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zwischen Baseline und Woche 52	<b>0,0007</b>	0,2271	0,0946	0,5309	0,4185	0,0601	0,2485	0,5172	0,9584	0,1061	<b>0,0094</b>
<b>Körpergewicht</b>											
Änderung des Körpergewichts zwischen Baseline und Woche 52	0,5044	0,4465	0,9405	0,1427	<b>0,0099</b>	0,1234	<b>0,0435</b>	0,0975	0,0569	0,2680	0,2614
<b>Renale Morbidität</b>											
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)	0,7105	0,1844	0,2317	0,1382	0,6516	0,3325	0,1735	0,8251	0,5458	0,1217	0,8107
Kombinierter renaler Endpunkt	<b>0,0476</b>	0,1888	0,2622	0,7764	0,9089	0,8610	0,4627	0,3863	0,1830	0,8889	0,0586
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	0,1942	0,2602	0,6964	0,8725	0,2041	0,7069	0,3512	0,2546	0,1942	<b>0,0153</b>	0,6460

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	0,1282	0,3451	0,6844	0,9413	0,1930	0,6730	0,3164	0,2739	0,1789	<b>0,0177</b>	0,5005
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	0,9743	0,3063	0,3813	0,5646	0,0538	0,8859	0,0627	0,8691	0,8011	0,1770	0,4151
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36</b>											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben	0,5027	0,9499	0,4797	0,9997	0,1653	0,9064	0,1382	0,8597	0,7849	0,4760	0,8576
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben	0,7963	0,6133	0,3146	0,5490	0,6863	0,2326	0,3476	0,8416	0,1113	0,4190	0,5247
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben	0,4203	0,9072	0,1029	0,3729	0,1040	0,5469	0,9338	0,1517	0,7223	<b>0,0482</b>	0,3280
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben	0,3151	0,5096	0,0869	0,6774	0,7907	0,1444	0,0979	<b>0,0421</b>	0,7414	0,2322	0,1799
<b>Jegliche unerwünschte Ereignisse</b>											
Anteil der Patienten mit UE	0,8352	0,7096	<b>0,0347</b>	0,3813	<b>0,0036</b>	0,6832	0,9942	0,6876	0,6508	0,0547	0,6507
Anteil der Patienten mit UE (schwer)	<b>0,0093</b>	0,7201	0,1308	0,3007	0,3978	0,3763	0,4120	0,4026	0,6975	0,9698	<b>0,0060</b>
Anteil der Patienten mit SUE	0,8330	0,1201	0,5171	0,0786	0,4341	0,5380	0,1488	0,5253	0,2873	0,7727	0,7763

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung führten	0,6773	0,4085	0,5758	0,0980	0,5617	0,4955	0,1963	0,8686	0,4164	0,7442	0,9935
Anteil der Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0,3427	0,6166	0,6236	0,6035	0,3773	0,0591	0,7769	0,3633	0,7279	0,8359	0,4468
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>											
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere Hypoglykämien	0,8632	0,4878	0,9356	0,7757	0,5224	0,9190	0,3294	0,8546	0,9465	0,6390	0,8939
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL	0,2265	0,7402	0,8872	<b>0,0219</b>	0,3436	0,4364	0,8273	0,3323	0,6216	0,3289	0,2692
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL	0,6360	0,6145	0,3071	<b>0,0344</b>	0,0664	0,1405	0,8276	0,1195	0,5298	0,0726	0,7964
Anteil der Patienten mit dem UE Pankreatitis	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>

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

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	Region	HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline	Behandlung mit Metformin zu Baseline	Diabetesdauer	Bedarf einer Insulin-optimierung	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	OECD-Land	Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn
Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen											
jeglicher Schweregrad	0,3517	0,2818	0,5205	0,3048	0,3454	0,6606	0,4478	0,3072	0,2544	0,6042	<b>0,0445</b>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit dem UE Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit											
jeglicher Schweregrad	0,5633	0,3664	0,7590	0,4790	0,9570	0,1957	0,4756	0,9528	0,8355	0,1573	0,6212
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Reaktionen an der Injektionsstelle	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Diabetische Retinopathien											
jeglicher Schweregrad	0,7666	0,9885	0,8840	0,0640	0,8198	0,8834	0,6121	0,9381	0,3320	0,9667	0,3946
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Akute Erkrankungen der Gallenblase											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>



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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit UE Erkrankungen der Leber											
jeglicher Schweregrad	0,7765	0,2392	0,5114	0,2782	0,4235	0,5865	0,4322	0,5685	0,5771	0,4244	0,8346
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit UE Schwere gastrointestinale Ereignisse	<b>0,0414</b>	0,8055	0,2873	0,7308	0,5730	0,7806	0,6162	0,1653	0,1978	0,9620	0,0693
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Akute renale Ereignisse											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Amputation / periphere Revaskularisation	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
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. Statistisch signifikante p-Werte der Interaktion (p<0,05) sind <b>fett</b> hervorgehoben. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3.											

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
BMI: Body Mass Index; dL: Deziliter; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; MCS: Mental Component Score; mg: Milligramm; n.d.: Nicht durchgeführt; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; PCS: Physical Component Score; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen); SU: Sulfonylharnstoff; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala											

**4.3.1.3.11.1.3 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion**

**4.3.1.3.11.1.3.1 HbA<sub>1c</sub>-Wert**

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt HbA<sub>1c</sub>-Wert (Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zwischen Baseline und Woche 52) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95%-KI]
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
Alter zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0007
<65 Jahre	416 -2,269 (0,060)	379 -1,060 (0,074)	-1,210 [-1,40; -1,02] <0,0001 -0,9101 [-1,06; -0,76]
≥65 Jahre	150 -2,016 (0,096)	133 -1,457 (0,092)	-0,559 [-0,82; -0,30] <0,0001 -0,4968 [-0,73; -0,26]

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95%-KI]
Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn			Interaktions p-Wert: 0,0094
Nein	395 -2,156 (0,061)	368 -1,032 (0,071)	-1,124 [-1,31; -0,94] <0,0001 -0,8773 [-1,03; -0,73]
Ja	171 -2,318 (0,095)	144 -1,499 (0,112)	-0,819 [-1,11; -0,53] <0,0001 -0,6358 [-0,86; -0,41]
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung*Visite, Land/gepooltes Land, und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) wurden als feste Effekte, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen.</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 und Abschnitt 4.2.5.5.3.</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SU: Sulfonylharnstoff</p>			

**4.3.1.3.11.1.3.2 Körpergewicht**

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Körpergewicht (Änderung des Körpergewichts zwischen Baseline und Woche 52) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95%-KI]
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert</i>			
Behandlung mit Metformin zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0099
Nein	88 -8,669 (0,737)	71 4,874 (0,584)	-13,543 [-15,40; -11,69] <0,0001 -2,2174 [-2,61; -1,82]
Ja	478 -9,195 (0,346)	444 3,588 (0,277)	-12,783 [-13,65; -11,91] <0,0001 -1,8827 [-2,04; -1,73]

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95%-KI]
Bedarf einer Insulinoptimierung während der Insulin-Optimierungsphase			Interaktions p-Wert: 0,0435
Nein (Gruppe 1A)	97 -10,005 (0,761)	92 3,439 (0,623)	-13,444 [-15,39; -11,49] <0,0001 -1,9771 [-2,33; -1,63]
Ja (Gruppe 1B und 2)	469 -8,927 (0,344)	423 3,843 (0,276)	-12,770 [-13,64; -11,90] <0,0001 -1,9122 [-2,07; -1,75]
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung*Visite, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (≤8,5%/&gt;8,5%) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) wurden als feste Effekte, Körpergewicht-Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen.</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 und Abschnitt 4.2.5.5.3.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler</p>			

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

### 4.3.1.3.11.1.3.3 Renale Morbidität

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Kombiniertes renales Endpunkt nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro HR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>			
<i>Morbidität</i>			
<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts</i>			
Alter zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0476
<65 Jahre	19/584 (3,3)	32/584 (5,5)	0,56 [0,32; 0,99] 0,0447
≥65 Jahre	15/584 (2,6)	16/584 (2,7)	0,96 [0,47; 1,94] 0,8995
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			

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

### 4.3.1.3.11.1.3.4 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Morbidität</i>					
<i>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben</i>					
OECD-Land			Interaktions p-Wert: 0,0153		
Nein	175/367 (47,68)	101/361 (27,98)	1,704 [1,399; 2,076] <0,0001	2,346 [1,725; 3,192] <0,0001	0,197 [0,128; 0,266] <0,0001
Ja	68/217 (31,34)	60/223 (26,91)	1,165 [0,869; 1,560] 0,3450	1,240 [0,821; 1,872] 0,3450	0,044 [-0,041; 0,129] 0,3450
<p>a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert.</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: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala</p>					



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

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Morbidität</i>					
<i>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben</i>					
OECD-Land			Interaktions p-Wert: 0,0177		
Nein	175/367 (47,68)	100/361 (27,70)	1,721 [1,412; 2,099] <0,0001	2,379 [1,748; 3,238] <0,0001	0,200 [0,131; 0,269] <0,0001
Ja	67/217 (30,88)	58/223 (26,01)	1,187 [0,881; 1,599] 0,2906	1,271 [0,839; 1,925] 0,2906	0,049 [-0,036; 0,133] 0,2906
<p>a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert.</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: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

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

### 4.3.1.3.11.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>					
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben</i>					
OECD-Land			Interaktions p-Wert: 0,0482		
Nein	105/367 (28,61)	61/361 (16,90)	1,693 [1,280; 2,240] 0,0002	1,971 [1,380; 2,815] 0,0002	0,117 [0,057; 0,177] 0,0002
Ja	39/217 (17,97)	38/223 (17,04)	1,055 [0,703; 1,583] 0,8033	1,067 [0,652; 1,744] 0,8033	0,009 [-0,062; 0,080] 0,8033
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)					

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

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<b><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></b>					
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben</i>					
BMI zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0421		
<30 kg/m <sup>2</sup>	12/177 (6,78)	19/182 (10,44)	0,649 [0,325; 1,298] 0,2609	0,624 [0,293; 1,327] 0,2609	-0,037 [-0,094; 0,021] 0,2609
≥30 bis <35 kg/m <sup>2</sup>	20/213 (9,39)	10/215 (4,65)	2,019 [0,968; 4,210] 0,0601	2,124 [0,970; 4,653] 0,0601	0,047 [-0,001; 0,096] 0,0601
≥35 kg/m <sup>2</sup>	27/194 (13,92)	14/187 (7,49)	1,859 [1,007; 3,433] 0,0479	1,998 [1,013; 3,942] 0,0479	0,064 [0,003; 0,126] 0,0479
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. BMI: Body Mass Index; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)					

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

**4.3.1.3.11.1.3.6 Jegliche unerwünschten Ereignisse**

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Jegliche unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)</i>					
Region			Interaktions p-Wert: 0,0347		
Europa	89/149 (59,73)	84/159 (52,83)	1,131 [0,928; 1,377] 0,2510	1,324 [0,843; 2,081] 0,2510	0,069 [-0,042; 0,180] 0,2510
Lateinamerika	279/365 (76,44)	191/352 (54,26)	1,409 [1,260; 1,575] <0,0001	2,735 [1,986; 3,766] <0,0001	0,222 [0,154; 0,290] <0,0001
Vereinigte Staaten	55/70 (78,57)	43/73 (58,90)	1,334 [1,063; 1,674] 0,0125	2,558 [1,224; 5,346] 0,0125	0,197 [0,048; 0,345] 0,0125
Behandlung mit Metformin zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0036		
Nein	76/91 (83,52)	39/84 (46,43)	1,799 [1,405; 2,303] <0,0001	5,846 [2,902; 11,777] <0,0001	0,371 [0,240; 0,502] <0,0001
Ja	347/493 (70,39)	279/500 (55,80)	1,261 [1,145; 1,390] <0,0001	1,883 [1,449; 2,446] <0,0001	0,146 [0,087; 0,205] <0,0001

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

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. 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 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse (schwer)) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Jegliche unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse (schwer)</i>					
Alter zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0093		
<65 Jahre	42/428 (9,81)	30/420 (7,14)	1,374 [0,877; 2,152] 0,1765	1,415 [0,867; 2,307] 0,1765	0,027 [-0,011; 0,064] 0,1765

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

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
≥65 Jahre	14/156 (8,97)	29/164 (17,68)	0,508 [0,279; 0,924] 0,0321	0,459 [0,233; 0,906] 0,0321	-0,087 [-0,161; -0,013] 0,0321
Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn			Interaktions p-Wert: 0,0060		
Nein	48/407 (11,79)	39/422 (9,24)	1,276 [0,855; 1,904] 0,2575	1,313 [0,840; 2,052] 0,2575	0,026 [-0,016; 0,067] 0,2575
Ja	8/177 (4,52)	20/162 (12,35)	0,366 [0,166; 0,808] 0,0101	0,336 [0,144; 0,786] 0,0101	-0,078 [-0,137; -0,019] 0,0101
<p>a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert.                      Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3.                      DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; 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; SU: Sulfonylharnstoff</p>					

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

**4.3.1.3.11.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL**

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien &lt;54 mg/dL</i>					
HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0219		
≤8,5%	11/240 (4,58)	105/240 (43,75)	0,105 [0,058; 0,190] <0,0001	0,062 [0,032; 0,119] <0,0001	-0,392 [-0,460; -0,324] <0,0001
>8,5%	35/344 (10,17)	145/344 (42,15)	0,241 [0,172; 0,338] <0,0001	0,155 [0,103; 0,234] <0,0001	-0,320 [-0,381; -0,259] <0,0001
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher’s Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. dL: Deziliter; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; 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					

**4.3.1.3.11.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL**

Tabelle 4-119: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL</i>					
HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0344		
≤8,5%	44/240 (18,33)	154/240 (64,17)	0,286 [0,215; 0,379] <0,0001	0,125 [0,082; 0,191] <0,0001	-0,458 [-0,536; -0,380] <0,0001
>8,5%	95/344 (27,62)	217/344 (63,08)	0,438 [0,362; 0,529] <0,0001	0,223 [0,162; 0,308] <0,0001	-0,355 [-0,424; -0,285] <0,0001
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher’s Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. dL: Deziliter; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; 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					



**4.3.1.3.11.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen**

Tabelle 4-120: 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 lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen (jeglicher Schweregrad)</i>					
Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn			Interaktions p-Wert: 0,0445		
Nein	2/407 (0,49)	10/422 (2,37)	0,207 [0,046; 0,941] 0,0376	0,203 [0,044; 0,934] 0,0376	-0,019 [-0,035; -0,003] 0,0376
Ja	6/177 (3,39)	3/162 (1,85)	1,831 [0,465; 7,200] 0,5059	1,860 [0,457; 7,561] 0,5059	0,015 [-0,018; 0,049] 0,5059
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher’s Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. dL: Deziliter; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; 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; SU: Sulfonylharnstoff					

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

**4.3.1.3.11.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere gastrointestinale Ereignisse**

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere gastrointestinale Ereignisse nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=584)	Insulin lispro (N=584)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere gastrointestinale Ereignisse</i>					
Alter zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0414		
<65 Jahre	16/428 (3,74)	0/420 (0,00)	32,384 [1,949; 538,041] <0,0001	33,640 [2,012; 562,552] <0,0001	0,037 [0,019; 0,055] <0,0001
≥65 Jahre	2/156 (1,28)	2/164 (1,22)	1,051 [0,150; 7,372] >0,9999	1,052 [0,146; 7,561] >0,9999	0,001 [-0,024; 0,025] >0,9999
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher’s Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. 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					

#### 4.3.1.3.11.1.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) ergaben sich in den Subgruppenanalysen folgende statistisch signifikante Interaktionen zwischen Baseline und Woche 52 bzw. Woche 56 für die UE:

Für den Endpunkt HbA<sub>1c</sub>-Wert ergaben sich statistisch signifikante Interaktionen für die Merkmale Alter zu Baseline und Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn. Sowohl für Patienten mit dem Alter <65 Jahre als auch ≥65 Jahre zu Baseline zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro. Die Effektschätzer beider Subgruppen sind somit konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1. Die gleiche Situation ist beim Merkmal Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn zu beobachten: Sowohl für Patienten mit Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn als auch ohne zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro. Die Effektschätzer beider Subgruppen sind somit ebenfalls konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktionen ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Subgruppenmerkmale Alter zu Baseline und Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn einen relevanten Effekt auf den Endpunkt HbA<sub>1c</sub>-Wert haben.

Für den Endpunkt Körpergewicht ergaben sich statistisch signifikante Interaktionen für die Merkmale Behandlung mit Metformin zu Baseline und Bedarf einer Insulinoptimierung. Sowohl für Patienten mit Metformin-Behandlung zu Baseline als auch ohne zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro. Die Effektschätzer beider Subgruppen sind somit konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1. Die gleiche Situation ist beim Merkmal Bedarf einer Insulinoptimierung während der Insulin-Optimierungsphase zu beobachten: Sowohl für Patienten mit Bedarf einer Insulinoptimierung als auch ohne zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro. Die Effektschätzer beider Subgruppen sind somit ebenfalls konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktionen ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Subgruppenmerkmale Behandlung mit Metformin zu Baseline und Bedarf einer Insulinoptimierung einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Körpergewicht haben.

Für den Endpunkt Renale Morbidität ergab sich für Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter zu Baseline. Für Patienten mit dem Alter zu Baseline <65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro, für Patienten mit dem Alter zu Baseline ≥65 Jahre ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer beider Subgruppen sind konsistent zu demjenigen der

gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1. 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 Alter zu Baseline einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Renale Morbidität hat.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ergab sich für den Anteil der Patienten mit Verbesserung um mindestens 7 bzw. um mindestens 10 Punkte eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal OECD-Land. Die Ergebnisse sind sowohl für Patienten mit Verbesserung um 7 als auch um 10 Punkte gleich: Für Patienten aus Nicht-OECD-Ländern zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro, für Patienten aus OECD-Ländern ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer beider Subgruppen waren konsistent zu denjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1 sowohl für Patienten mit Verbesserung um 7 als auch um 10 Punkte. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktionen ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Subgruppenmerkmal OECD-Land einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS hat.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal OECD-Land. Für Patienten aus Nicht-OECD-Ländern zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro, für Patienten aus OECD-Ländern ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer beider Subgruppen waren konsistent zu denjenigen der Gesamtpopulation. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktion ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass Subgruppenmerkmal OECD-Land einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS) hat.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Verbesserung um mindestens 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal BMI zu Baseline. Für Patienten mit BMI zu Baseline  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro, für Patienten mit BMI zu Baseline  $< 30 \text{ kg/m}^2$  und  $\geq 30$  bis  $< 35 \text{ kg/m}^2$  ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Effektschätzer der Subgruppen BMI zu Baseline  $\geq 30$  bis  $< 35 \text{ kg/m}^2$  und  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  waren konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1, der Effektschätzer der Subgruppe BMI zu Baseline  $< 30 \text{ kg/m}^2$  nicht, jedoch überlappen die Konfidenzintervalle zwischen den Subgruppen. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass Subgruppenmerkmal BMI zu Baseline einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Verbesserung um mindestens 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS) hat.

Für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schwergrad) ergaben sich statistisch signifikante Interaktionen für die Merkmale Region und Behandlung mit Metformin zu Baseline. Beim Merkmal Region zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro sowohl für Patienten aus Lateinamerika als auch aus Vereinigten Staaten. Für die Patienten aus Europa ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer aller drei Subgruppen waren konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1. Beim Merkmal Behandlung mit Metformin zu Baseline zeigte sich für die beiden Patientengruppen (sowohl mit Metformin-Behandlung zu Baseline als auch ohne) ein statistisch signifikanter Nachteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin Lispro. Somit war der Effektschätzer ebenfalls konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktionen ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Subgruppenmerkmale Region und Behandlung mit Metformin zu Baseline einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schwergrad) haben.

Für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse (schwer) ergaben sich statistisch signifikante Interaktionen für die Merkmale Alter zu Baseline und Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn. Beim Merkmal Alter zu Baseline zeigte sich für Patienten mit Alter zu Baseline  $\geq 65$  Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro, für Patienten mit Alter zu Baseline  $< 65$  Jahre ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Effektschätzer der Subgruppe Alter zu Baseline  $\geq 65$  Jahre war konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1, der Effektschätzer der Subgruppe Alter zu Baseline  $< 65$  Jahre nicht, jedoch überlappen die Konfidenzintervalle zwischen den Subgruppen. Beim Merkmal Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn zeigte sich für Patienten mit Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro, für Patienten ohne Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Effektschätzer der Subgruppe der Patienten mit Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn war konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1, der Effektschätzer der Subgruppe Patienten ohne Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn nicht. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktion ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Subgruppenmerkmale Alter zu Baseline und Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse (schwer) haben.

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien  $< 54$  mg/dL und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien  $\leq 70$  mg/dL ergaben sich statistisch signifikante Interaktionen für das Merkmal HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline. Sowohl für Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $\leq 8,5\%$  als auch  $> 8,5\%$  zeigte sich bei

den beiden Endpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro. Die Effektschätzer beider Subgruppen sind somit konsistent zu denjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1 für die beiden genannten Endpunkte. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktionen ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Subgruppenmerkmal HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline einen relevanten Effekt auf die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL hat.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen (jeglicher Schweregrad) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn. Für Patienten ohne Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro. Für Patienten mit Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Effektschätzer der Subgruppe der Patienten ohne Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn war konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1, der Effektschätzer der Subgruppe der Patienten mit Behandlung mit SU/DPP-4 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 Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen (jeglicher Schweregrad) hat.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere gastrointestinale Ereignisse ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter zu Baseline. Für Patienten mit dem Alter zu Baseline <65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro. Für Patienten mit dem Alter zu Baseline ≥65 Jahre ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer beider Subgruppen sind konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1. 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 Alter zu Baseline einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere gastrointestinale Ereignisse hat.

Insgesamt lag die Anzahl der statistisch signifikanten Interaktionen bezogen auf die Gesamtzahl der Subgruppenanalysen im Bereich des zufällig Erwartbaren. Biologische/medizinische Rationales 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 gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d1.

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

**4.3.1.3.11.2 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2)**

**4.3.1.3.11.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-122: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/ DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Operationalisierung</b>											
<b>Gesamtmortalität</b>											
Anzahl der Todesfälle, erfasst im Rahmen der Erhebung der UE	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert</b>											
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zwischen Baseline und Woche 52	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
<b>Körpergewicht</b>											
Änderung des Körpergewichts zwischen Baseline und Woche 52	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
<b>Renale Morbidität</b>											
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kombinierter renaler Endpunkt	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○



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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36</b>											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Jegliche unerwünschte Ereignisse</b>											
Anteil der Patienten mit UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit UE (schwer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung führten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>											
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere Hypoglykämien	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit dem UE Pankreatitis	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
Operationalisierung Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit dem UE Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Reaktionen an der Injektionsstelle	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Diabetische Retinopathien											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Akute Erkrankungen der Gallenblase											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit UE Erkrankungen der Leber											

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit UE Schwere gastrointestinale Ereignisse	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Akute renale Ereignisse											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Amputation / periphere Revaskularisation	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.                      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; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; MCS: Mental Component Score; mg: Milligramm; n.d.: Nicht durchgeführt; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; PCS: Physical Component Score; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen); SU: Sulfonylharnstoff; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>											

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

**4.3.1.3.11.2 Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SURPASS-6 (Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Operationalisierung</b>											
<b>Gesamtmortalität</b>											
Anzahl der Todesfälle, erfasst im Rahmen der Erhebung der UE	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert</b>											
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zwischen Baseline und Woche 52	0,0778	0,7882	0,3322	0,5649	0,3072	0,1639	0,3461	0,2577	0,5795	0,9005	0,0747
<b>Körpergewicht</b>											
Änderung des Körpergewichts zwischen Baseline und Woche 52	0,4108	0,4114	0,9693	0,7011	0,4396	0,9503	0,1832	0,9353	0,1052	0,1454	0,1096
<b>Renale Morbidität</b>											
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)	0,1932	0,4281	0,8407	0,4361	0,3659	<b>0,0402</b>	<b>0,0172</b>	0,4873	<b>0,0485</b>	0,8569	0,2819
Kombinierter renaler Endpunkt	0,9714	0,9984	0,1466	0,9222	0,0908	0,6696	0,9545	0,0998	0,8105	0,2944	0,7204
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	0,1853	0,1917	0,6145	0,4098	0,5454	0,9001	0,6450	0,1889	0,1777	0,4907	0,6770

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	0,1853	0,1917	0,6145	0,4098	0,5454	0,9001	0,6450	0,1889	0,1777	0,4907	0,6770
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	0,1644	0,1515	0,6173	0,2142	0,9983	0,9223	0,2958	0,5046	0,2383	0,8707	<b>0,0498</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36</b>											
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben	0,7249	0,8116	0,9337	<b>0,0412</b>	0,1510	0,4853	<b>0,0465</b>	0,9972	0,1443	0,1342	0,5560
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben	0,9973	0,3857	0,5995	<b>0,0484</b>	0,4389	0,4324	0,7447	0,7736	0,8319	0,2149	0,1922
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben	0,5331	0,3477	0,9217	0,1268	0,4535	0,7477	0,7326	0,8978	0,5844	0,6407	0,7235
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,7 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben	0,9432	0,4268	0,9302	0,9670	0,8357	0,7595	0,7191	0,8805	0,7421	0,7995	0,7624
<b>Jegliche unerwünschte Ereignisse</b>											
Anteil der Patienten mit UE	<b>0,0393</b>	0,9218	0,7442	<b>0,0410</b>	0,0736	0,1493	<b>0,0270</b>	0,8620	0,6883	0,4798	0,2045
Anteil der Patienten mit UE (schwer)	0,9042	0,4863	0,7415	0,8219	0,3424	0,7521	0,5555	0,1261	0,7353	0,9661	0,2861
Anteil der Patienten mit SUE	0,3007	0,4335	0,9006	0,7309	0,8969	0,6969	0,1410	0,1078	0,4334	0,1164	0,0606

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung führten	0,4720	0,3853	0,9763	0,8166	0,7320	0,8538	0,2160	0,1502	0,8233	0,2438	0,0550
Anteil der Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>											
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere Hypoglykämien	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL	0,2652	0,7849	0,0821	0,9649	0,7373	0,8569	0,4472	0,6618	0,4475	0,4566	0,5872
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL	0,5388	0,6042	0,0908	0,1803	0,9111	0,6989	0,9467	0,8407	0,1629	0,8965	0,4895
Anteil der Patienten mit dem UE Pankreatitis	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>



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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit dem UE Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Reaktionen an der Injektionsstelle	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Diabetische Retinopathien											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Akute Erkrankungen der Gallenblase											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
Anteil der Patienten mit UE Erkrankungen der Leber											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit UE Schwere gastrointestinale Ereignisse											
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Akute renale Ereignisse											
jeglicher Schweregrad	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwer	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
schwerwiegend	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit dem UE Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose											
Anteil der Patienten mit dem UE Amputation / periphere Revaskularisation											
<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.                  Details zu den verwendeten Trennpunkten siehe Abschnitt 4.2.5.5.2.                  Statistisch signifikante p-Werte der Interaktion (p&lt;0,05) sind <b>fett</b> hervorgehoben.                  Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3.</p>											

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

<b>Merkmal</b>	<b>Alter zu Baseline</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline</b>	<b>Behandlung mit Metformin zu Baseline</b>	<b>Diabetesdauer</b>	<b>Bedarf einer Insulin-optimierung</b>	<b>BMI zu Baseline</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>OECD-Land</b>	<b>Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn</b>
<b>Endpunkt</b> Operationalisierung											
BMI: Body Mass Index; dL: Deziliter; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; MCS: Mental Component Score; mg: Milligramm; n.d.: Nicht durchgeführt; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; PCS: Physical Component Score; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen); SU: Sulfonylharnstoff; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala											

### 4.3.1.3.11.2.3 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion

#### 4.3.1.3.11.2.3.1 Renale Morbidität

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Renale Morbidität (Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert [Slope]) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N =124)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert (Slope)</i>			
	<b>Nx Mean/Jahr (SE)</b>	<b>Nx Mean/Jahr (SE)</b>	<b>Differenz Δ [95%-KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
Diabetesdauer			Interaktions p-Wert: 0,0402
≤10 Jahre	32 5,62 (2,439)	33 -1,37 (2,286)	7,00 [0,40; 13,59] 0,0376
>10 Jahre	100 0,90 (1,202)	89 1,21 (1,265)	-0,31 [-3,74; 3,12] 0,8587
Bedarf einer Insulinoptimierung während der Insulin-Optimierungsphase			Interaktions p-Wert: 0,0172
Ja (Gruppe 1B und 2)	106 1,08 (1,253)	100 1,27 (1,288)	-0,19 [-3,72; 3,34] 0,9160
Nein (Gruppe 1A)	26 6,29 (2,006)	22 -3,15 (1,982)	9,44 [3,86; 15,01] 0,0010

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N =124)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
Nierenfunktion			Interaktions p-Wert: 0,0485
eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	19 3,04 (3,397)	13 9,96 (3,760)	-6,93 [-17,38; 3,53] 0,1843
eGFR ≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	113 1,85 (1,145)	109 -0,72 (1,157)	2,57 [-0,63; 5,76] 0,1152
<p>Die Slope-Analysen zur eGFR wurden mittels MMRM durchgeführt, mit den festen Faktoren Behandlung, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (≤8,5% / &gt;8,5%), eGFR-Wert zu Baseline als Kovariate, sowie einem „random intercept and time within subjects“. Ebenso enthalten ist der Term Zeit*Behandlung.            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 und Abschnitt 4.2.5.5.3.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Wert nach Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler</p>			

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

### 4.3.1.3.11.2.3.2 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ 5D VAS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N =124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<i>Morbidität</i>					
<i>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ 5D VAS erreicht haben</i>					
Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn			Interaktions p-Wert: 0,0498		
Nein	28/89 (31,46)	9/83 (10,84)	2,901 [1,457; 5,778] 0,0014	3,774 [1,656; 8,603] 0,0014	0,206 [0,089; 0,324] 0,0014
Ja	8/43 (18,60)	8/41 (19,51)	0,953 [0,395; 2,303] >0,9999	0,943 [0,317; 2,802] >0,9999	-0,009 [-0,177; 0,159] >0,9999
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; 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; SU: Sulfonylharnstoff; VAS: Visuelle Analogskala					

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

**4.3.1.3.11.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36**

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N =124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<i>Lebensqualität</i>					
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben</i>					
HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0412		
≤8,5%	23/66 (34,85)	9/61 (14,75)	2,362 [1,188; 4,697] 0,0135	3,090 [1,295; 7,377] 0,0135	0,201 [0,056; 0,346] 0,0135
>8,5%	14/66 (21,21)	15/63 (23,81)	0,891 [0,469; 1,692] 0,8336	0,862 [0,377; 1,970] 0,8336	-0,026 [-0,170; 0,118] 0,8336
Bedarf einer Insulinoptimierung während der Insulin-Optimierungsphase			Interaktions p-Wert: 0,0465		
Nein (Gruppe 1A)	11/26 (42,31)	2/23 (8,70)	4,865 [1,202; 19,696] 0,0101	7,700 [1,485; 39,930] 0,0101	0,336 [0,114; 0,558] 0,0101
Ja (Gruppe 1B und 2)	26/106 (24,53)	22/101 (21,78)	1,126 [0,684; 1,853] 0,7421	1,167 [0,611; 2,230] 0,7421	0,027 [-0,087; 0,142] 0,7421
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher’s Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3.					



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

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N =124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; 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; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)					

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N =124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<i>Lebensqualität</i>					
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 – Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben</i>					
HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0484		
≤8,5%	13/66 (19,70)	1/61 (1,64)	12,015 [1,620; 89,131] 0,0011	14,717 [1,862; 116,307] 0,0011	0,181 [0,079; 0,282] 0,0011
>8,5%	8/66 (12,12)	6/63 (9,52)	1,273 [0,468; 3,462] 0,7791	1,310 [0,428; 4,015] 0,7791	0,026 [-0,081; 0,133] 0,7791
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert.					

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

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N =124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; 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; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)					

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

**4.3.1.3.11.2.3.4 Jegliche unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N =124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Jegliche unerwünschte Ereignisse – (Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad))</i>					
Alter			Interaktions p-Wert: 0,0393		
<65 Jahre	44/71 (61,97)	39/59 (66,10)	0,938 [0,724; 1,214] 0,7147	0,836 [0,406; 1,719] 0,7147	-0,041 [-0,207; 0,124] 0,7147
≥65 Jahre	48/62 (77,42)	37/65 (56,92)	1,360 [1,059; 1,747] 0,0154	2,595 [1,199; 5,613] 0,0154	0,205 [0,046; 0,364] 0,0154
HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0410		
≤8,5%	53/66 (80,30)	37/61 (60,66)	1,324 [1,047; 1,674] 0,0191	2,644 [1,194; 5,855] 0,0191	0,196 [0,041; 0,352] 0,0191
>8,5%	39/67 (58,21)	39/63 (61,90)	0,940 [0,710; 1,245] 0,7219	0,857 [0,424; 1,731] 0,7219	-0,037 [-0,205; 0,131] 0,7219

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

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N=133)	Insulin lispro (N =124)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
Bedarf einer Insulinoptimierung während der Insulin-Optimierungsphase			Interaktions p-Wert: 0,0270		
Nein (Gruppe 1A)	19/26 (73,08)	8/23 (34,78)	2,101 [1,146; 3,852] 0,0102	5,089 [1,503; 17,230] 0,0102	0,383 [0,124; 0,642] 0,0102
Ja (Gruppe 1B und 2)	73/107 (68,22)	68/101 (67,33)	1,013 [0,840; 1,222] >0,9999	1,042 [0,582; 1,864] >0,9999	0,009 [-0,118; 0,136] >0,9999
<p>a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI erfolgte unadjustiert.                      Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3.                      HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; 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</p>					

#### 4.3.1.3.11.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2) ergaben sich in den Subgruppenanalysen folgende statistisch signifikante Interaktionen zwischen Baseline und Woche 52 bzw. Woche 56 für die UE:

Für den Endpunkt Renale Morbidität ergaben sich für Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikante Interaktionen für die Merkmale Diabetesdauer, Bedarf einer Insulinoptimierung und Nierenfunktion. Beim Merkmal Diabetesdauer zeigte sich für die Patienten mit Diabetesdauer  $\leq 10$  Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro; für Patienten mit Diabetesdauer  $> 10$  Jahre ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Effektschätzer der Subgruppe Patienten mit Diabetesdauer  $\leq 10$  Jahre war konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2, der Effektschätzer der Subgruppe Patienten mit Diabetesdauer  $> 10$  Jahre nicht, jedoch überlappen die Konfidenzintervalle zwischen den Subgruppen. Beim Merkmal Bedarf einer Insulinoptimierung zeigte sich für Patienten ohne Insulinoptimierungsbedarf ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro; für Patienten mit Insulinoptimierungsbedarf ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Effektschätzer der Subgruppe Patienten ohne Insulinoptimierungsbedarf war konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2, der Effektschätzer der Subgruppe Patienten mit Insulinoptimierungsbedarf nicht. Bei den beiden Subgruppen des Merkmals Nierenfunktion (eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der Effektschätzer der Subgruppe eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> war konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2, der Effektschätzer der Subgruppe eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht, jedoch überlappen die Konfidenzintervalle zwischen den Subgruppen. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktionen ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Subgruppenmerkmale Diabetesdauer, Bedarf einer Insulinoptimierung und Nierenfunktion einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Renale Morbidität haben.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ergab sich für Patienten mit Verbesserung um mindestens 15 unkte eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn. Für Patienten ohne Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro; für die für Patienten mit Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Effektschätzer der Subgruppe der Patienten ohne Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn war konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2, der Effektschätzer der Subgruppe der Patienten mit Behandlung mit SU/DPP-4 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

Behandlung mit SU/DPP-4 vor Studienbeginn einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS hat.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 ergaben sich für Patienten mit Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 MCS statistisch signifikante Interaktionen für die Merkmale HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline und Bedarf einer Insulinoptimierung. Beim Merkmal HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline zeigte sich für Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $\leq 8,5\%$  ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro; für die Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $> 8,5\%$  ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Effektschätzer der Subgruppe HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $\leq 8,5\%$  war konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2, der Effektschätzer der Subgruppe HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $> 8,5\%$  nicht, jedoch überlappen die Konfidenzintervalle zwischen den Subgruppen. Beim Merkmal Bedarf einer Insulinoptimierung zeigte sich für Patienten ohne Insulinoptimierungsbedarf ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro; für Patienten mit Insulinoptimierungsbedarf ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer beider Subgruppen waren konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktionen ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Subgruppenmerkmale HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline und Bedarf einer Insulinoptimierung einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 MCS) hat.

Ebenfalls ergab sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 für Patienten mit Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline. Für Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $\leq 8,5\%$  zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro; für die Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $> 8,5\%$  ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer beider Subgruppen waren konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktionen ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Subgruppenmerkmale HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline und Bedarf einer Insulinoptimierung einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS) hat.

Für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse [jeglicher Schweregrad]) ergaben sich statistisch signifikante Interaktionen für die Merkmale Alter, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline und Bedarf einer Insulinoptimierung. Beim Merkmal Alter zeigte sich für Patienten  $\geq 65$  Jahre ein statistisch signifikanter Nachteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro; für die Patienten  $< 65$  Jahre ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Effektschätzer der Subgruppe Alter  $\geq 65$  Jahre war konsistent zu

demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2, der Effektschätzer der Subgruppe Alter <65 Jahre nicht, jedoch überlappen die Konfidenzintervalle zwischen den Subgruppen. Beim Merkmal HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline zeigte sich für Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $\leq 8,5\%$  ein statistisch signifikanter Nachteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro; für die Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $> 8,5\%$  ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Effektschätzer der Subgruppe mit HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $\leq 8,5\%$  war konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2, der Effektschätzer der Subgruppe mit HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline  $> 8,5\%$  nicht, jedoch überlappen die Konfidenzintervalle zwischen den Subgruppen. Beim Merkmal Bedarf einer Insulinoptimierung zeigte sich für Patienten ohne Insulinoptimierungsbedarf ein statistisch signifikanter Nachteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin lispro; für Patienten mit Insulinoptimierungsbedarf ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer beider Subgruppen waren konsistent zu demjenigen der gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktion ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Subgruppenmerkmale Alter, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline und Bedarf einer Insulinoptimierung einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse [jeglicher Schweregrad]) haben.

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 gesamten Population des Teilanwendungsgebiets d2.

#### 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-6

- Studienbericht [30]
- Studienregistereinträge [138–141]

#### 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 4-129: 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
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

##### 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 4-130: 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 4-131: 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 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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>
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

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 4-133: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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 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 4-134: 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 4-135: 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 4-136: 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 4-137: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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>
ITT: Intention to Treat				

*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 4-138: 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 4-139: 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.

#### **4.3.2.3.2 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 randomisierte, multizentrische, multinationale, offene Phase-IIIb-Studie SURPASS-6 zum Nachweis des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zVT eingeschlossen. Bei der Studie SURPASS-6 handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, offene Phase-IIIb-Studie mit vier parallelen Behandlungsarmen (Tirzepatid 5 mg/Woche, Tirzepatid 10 mg/Woche, Tirzepatid 15 mg/Woche und Insulin lispro (U100) 3x/Tag) und einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro (U100), jeweils in Kombination mit Insulin glargin (U100) +/- Metformin, zu vergleichen. In die Studie wurden Erwachsene mit T2DM eingeschlossen, deren T2DM unter Behandlung mit Insulin glargin (U100) +/- Metformin, unzureichend kontrolliert war und die seit mindestens 90 Tagen vor Visite 1 mit einem Basalinsulin (1-2-mal tgl.) und 0-2 OAD (Metformin/Sulfonylharnstoff/DPP-4-Hemmer) behandelt wurden (zur weiteren Beschreibung siehe Abschnitt 4.3.1.2).

Die in die Studie SURPASS-6 eingeschlossene Patientenpopulation wies eine unzureichende Blutzuckerkontrolle im Sinne des Anwendungsgebiets auf. Die unzureichende Blutzuckerkontrolle war in der Studie SURPASS-6 definiert als HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 7,5% und 11% (beide inklusive). Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug im Teilanwendungsgebiet d1 8,82% (Tirzepatid gepoolt) bzw. 8,84% (Insulin lispro) (siehe Tabelle 4-20) und im Teilanwendungsgebiet d2 8,73% (Tirzepatid gepoolt) bzw. 8,65% (Insulin lispro) (siehe Tabelle 4-21). Diese Werte liegen somit über der Obergrenze des in den aktuellen Leitlinien genannten diesbezüglichen Zielwerts [8]. Ebenso lag der mittlere Serumglukose-Wert (nüchtern) der eingeschlossenen Patienten im Teilanwendungsgebiet d1 mit 158,89 mg/dL (Tirzepatid gepoolt) bzw. mit 158,71 mg/dL (Insulin lispro) (siehe Tabelle 4-20) und im Teilanwendungsgebiet d2 mit 155,96 mg/dL (Tirzepatid gepoolt) bzw. mit 143,45 mg/dL (Insulin lispro) (siehe Tabelle 4-21) über der Obergrenze des Zielwerts für (venöse) Plasmaglukose von 125 mg/dL [8]. Die eingeschlossenen Patienten können daher als Patienten mit nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle im Sinne des Anwendungsgebiets betrachtet werden.

In die Studie SURPASS-6 wurden Patienten unabhängig vom Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung eingeschlossen. Somit enthält die Studie SURPASS-6 sowohl Patienten des Teilanwendungsgebiets d1 (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) als auch des Teilanwendungsgebiets d2 (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung). Entsprechend der diesbezüglichen Dokumentation in der Studie lag bei ca. 18% aller Patienten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (definiert als Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale zu Studienbeginn: 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) vor.

Daher erfolgte eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulation der Studie SURPASS-6, aufgeteilt in Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d1) und in Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilanwendungsgebiet d2). Die Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme der Gesamtpopulation der Studie SURPASS-6 erfolgte im Anhang 4-I.

Die für die vorliegend betrachteten Teilanwendungsgebiete d1 und d2 vom G-BA festgelegte zVT sowie entsprechende Vorgaben hinsichtlich der Begleittherapie zur Behandlung Diabetes-assoziierten 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 [26] 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 4.3.1.3.11.1.4 bzw. 4.3.1.3.11.2.4).

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-6 für beide betrachteten Teilanwendungsgebiete d1 und d2 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.*

*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.*

#### **4.4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse für das Teilanwendungsgebiet d1**

Tabelle 4-140 fasst die Ergebnisse der Studie SURPASS-6 für das Teilanwendungsgebiet d1 sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro zusammen.

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	RR: 0,300 [0,083; 1,085] 0,0905	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
<b>Morbidität</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert</b>		
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zu Woche 52 (%)	Differenz: -1,041 [-1,20; -0,89] <0,0001 Hedges' g: -0,8077 [-0,93; -0,68]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Anteil der Patienten mit HbA <sub>1c</sub> -Wert ≤6,5% zu Woche 52	RR: 2,70 [2,26; 3,22] <0,001	
Anteil der Patienten mit HbA <sub>1c</sub> -Wert <5,7% zu Woche 52	RR: 9,26 [5,05; 17,01] <0,001	
<b>Körpergewicht</b>		
Änderung des Körpergewichts zu Woche 52 (kg)	Differenz: -12,880 [-13,67; -12,09] <0,0001 Hedges' g: -1,9207 [-2,06; -1,78]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5% zu Woche 52	RR: 10,99 [7,91; 15,27] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥10% zu Woche 52	RR: 21,75 [12,04; 39,29] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥15% zu Woche 52	RR: 70,52 [17,57; 283,03] <0,001	
<b>Renale Morbidität</b>		
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)	Differenz: 2,37 [0,91; 3,83] 0,0015	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
Kombinierter renaler Endpunkt <sup>e</sup>	HR: 0,68 [0,44; 1,05] 0,0816	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>		
Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung auf der EQ-5D VAS erreicht haben		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Verbesserung um $\geq 7$ Punkte	RR: 1,509 [1,283; 1,776] <0,0001	
Verbesserung um $\geq 10$ Punkte	RR: 1,532 [1,299; 1,805] <0,0001	
Verbesserung um $\geq 15$ Punkte	RR: 1,802 [1,422; 2,285] <0,0001	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36</b>		
Anteil Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Verbesserung um $\geq 5$ Punkte auf der SF-36 MCS	RR: 1,523 [1,234; 1,879] <0,0001	
Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte auf der SF-36 MCS	RR: 1,590 [1,179; 2,144] 0,0027	
Verbesserung um $\geq 5$ Punkte auf der SF-36 PCS	RR: 1,455 [1,157; 1,828] 0,0015	

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
Verbesserung um ≥9,7 Punkte auf der SF-36 PCS	RR: 1,372 [0,942; 1,998] 0,1197	
Verbesserung um ≥5,8 Punkte auf der Domäne Körperliche Funktionsfähigkeit	RR: 1,626 [1,234; 2,143] 0,0006	
Verbesserung um ≥5,3 Punkte auf der Domäne Körperliche Rollenfunktion	RR: 1,450 [1,158; 1,817] 0,0012	
Verbesserung um ≥5,9 Punkte auf der Domäne Körperlicher Schmerz	RR: 1,417 [1,146; 1,752] 0,0013	
Verbesserung um ≥6,6 Punkte auf der Domäne Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	RR: 1,630 [1,326; 2,004] <0,0001	
Verbesserung um ≥6,5 Punkte auf der Domäne Vitalität	RR: 1,442 [1,118; 1,861] 0,0048	
Verbesserung um ≥5,9 Punkte auf der Domäne Soziale Funktionsfähigkeit	RR: 1,408 [1,084; 1,830] 0,0104	
Verbesserung um ≥6,9 Punkte auf der Domäne Emotionale Rollenfunktion	RR: 1,353 [1,091; 1,676] 0,0058	
Verbesserung um ≥7,4 Punkte auf der Domäne Psychisches Wohlbefinden	RR: 1,326 [1,056; 1,667] 0,0153	



Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
<b>Sicherheit</b>		
Jegliche unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (schwer) <sup>d</sup>	RR: 0,949 [0,671; 1,343] 0,8444	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>d</sup>	RR: 0,475 [0,307; 0,733] 0,0007	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.
UE, die zu einer Hospitalisierung führten	RR: 0,667 [0,411; 1,080] 0,1250	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	RR: 2,063 [1,148; 3,706] 0,0187	Hinweis auf einen geringeren Nutzen.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <sup>a</sup>		
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,091 [0,021; 0,385] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.
Nächtliche schwere Hypoglykämien <sup>b</sup>	RR: 0,200 [0,044; 0,909] 0,0376	
Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte	RR: 0,154 [0,035; 0,679] 0,0070	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL)	RR: 0,184 [0,137; 0,247] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)	RR: 0,375 [0,320; 0,439] <0,0001	
Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <sup>b</sup>	RR: 0,240 [0,156; 0,369] <0,0001	

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>		
Schwere gastrointestinale Ereignisse – alle Schweregrade	RR: 9,000 [2,098; 38,613] 0,0004	Hinweis auf einen geringeren Nutzen.
Gesondert dargestellte MedDRA Preferred Terms <sup>c</sup>		
Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade	RR: 5,333 [3,110; 9,147] <0,0001	
Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade	RR: 17,714 [8,345; 37,604] <0,0001	
Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – alle Schweregrade	RR: 14,750 [5,393; 40,342] <0,0001	
<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 4.3.1.3.10.1.</p> <p>d: nicht bereinigt um erkrankungsbezogene Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation).</p> <p>e: Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR &lt;15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse)</p> <p>dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; PCS: Physical Component Score; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

In Tabelle 4-141 werden die statistisch signifikanten Ergebnisse der Studie SURPASS-6 für das Teilanwendungsgebiet d1 inklusive Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zusammenfassend gegenübergestellt.

Tabelle 4-141: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>	
Zusatznutzen für Tirzepatid nach Endpunkt	Geringerer Nutzen für Tirzepatid nach Endpunkt
<b>Mortalität</b>	
-	-
<b>Morbidität</b>	

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>	
<b>Zusatznutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>	<b>Geringerer Nutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>
<p>Endpunkt: HbA<sub>1c</sub>-Wert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤6,5<sup>a</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt;5,7<sup>a</sup></li> </ul> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	-
<p>Endpunkt: Körpergewicht</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Körpergewichts zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5%<sup>a</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥10%<sup>a</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥15%<sup>a</sup></li> </ul> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	-
<p>Endpunkt: Renale Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr</li> </ul> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	-
<p>Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben</li> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben</li> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben</li> </ul> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<p>Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben</li> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben</li> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben</li> </ul>	

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>	
<b>Zusatznutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>	<b>Geringerer Nutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>
<p>sowie darin enthaltene Domänen des SF-36 mit statistisch signifikantem Unterschied: Körperliche Funktionsfähigkeit; Körperliche Rollenfunktion; Körperlicher Schmerz; Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Vitalität; Soziale Funktionsfähigkeit; Emotionale Rollenfunktion; Psychisches Wohlbefinden</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
<b>Sicherheit</b>	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	
<p>Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ausmaß des Zusatznutzens: erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	-
<p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Hypoglykämien</li> <li>• Nächtliche schwere Hypoglykämien<sup>a</sup></li> </ul> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
<p>Endpunkt: Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
-	<p>Endpunkt: Schwere gastrointestinale Ereignisse Ausmaß des Zusatznutzens: geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
<b>Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	
<p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker &lt;54 mg/dL)</li> <li>• Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)</li> <li>• Nächtliche nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien<sup>a</sup></li> </ul> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	-
	<p>Endpunkt: UE, die zum Behandlungsabbruch führten Ausmaß des Zusatznutzens: geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
	<p><i>Gesondert dargestellte MedDRA Preferred Terms</i> Endpunkt: Gastrointestinale Ereignisse<sup>b</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhö – alle Schweregrade</li> </ul>

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d1</b>	
<b>Zusatznutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>	<b>Geringerer Nutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übelkeit – alle Schweregrade</li> <li>• Erbrechen – alle Schweregrade</li> </ul> Ausmaß des Zusatznutzens: geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
a: Ergänzend dargestellt. b: Weitere Details zur Aufteilung nach Schweregraden siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.1. dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; MCS: Mental Component Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; PCS: Physical Component Score; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

#### 4.4.2.2 Zusammenfassung der Ergebnisse für das Teilanwendungsgebiet d2

Tabelle 4-142 fasst die Ergebnisse der Studie SURPASS-6 für das Teilanwendungsgebiet d2 sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro zusammen.

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

<b>Studie Zielgröße Endpunkt</b>	<b>Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	<b>Effektschätzer [95%-KI] p-Wert</b>	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	RR: 3,729 [0,423; 32,912] 0,3716	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
<b>Morbidität</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert</b>		
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes zu Woche 52 (%)	Differenz: -0,849 [-1,14; -0,55] <0,0001 Hedges' g: -0,7299 [-0,99; -0,47]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Anteil der Patienten mit HbA <sub>1c</sub> -Wert ≤6,5% zu Woche 52	RR: 2,14 [1,48; 3,09] <0,001	
Anteil der Patienten mit HbA <sub>1c</sub> -Wert <5,7% zu Woche 52	RR: n.b. (13% vs. 0%)	
<b>Körpergewicht</b>		
Änderung des Körpergewichts zu	Differenz: -11,708	Hinweis auf einen beträchtlichen

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>		
Woche 52 (kg)	[-13,20; -10,21] <0,0001 Hedges' g: -1,9762 [-2,28; -1,67]	Zusatznutzen.
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5% zu Woche 52	RR: 9,83 [5,21; 18,56] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥10% zu Woche 52	RR: 18,71 [6,03; 58,03] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥15% zu Woche 52	RR: 25,68 [3,55; 185,98] 0,001	
<b>Renale Morbidität</b>		
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)	Differenz: 1,55 [-1,50, 4,60] 0,3190	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Kombinierter renaler Endpunkt <sup>e</sup>	HR: 0,53 [0,22; 1,70] 0,1529	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>		
<b>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</b>		
Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung auf der EQ-5D VAS erreicht haben		Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
Verbesserung um $\geq 7$ Punkte	RR: 1,812 [1,233; 2,663] 0,0020	
Verbesserung um $\geq 10$ Punkte	RR: 1,812 [1,233; 2,663] 0,0020	
Verbesserung um $\geq 15$ Punkte	RR: 1,989 [1,180; 3,353] 0,0086	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36</b>		
Anteil Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Verbesserung um $\geq 5$ Punkte auf der SF-36 MCS	RR: 1,448 [0,922; 2,275] 0,1091	
Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte auf der SF-36 MCS	RR: 2,818 [1,242; 6,396] 0,0092	
Verbesserung um $\geq 5$ Punkte auf der SF-36 PCS	RR: 1,931 [1,163; 3,206] 0,0097	
Verbesserung um $\geq 9,7$ Punkte auf der SF-36 PCS	RR: 1,315 [0,607; 2,851] 0,5262	
Verbesserung um $\geq 5,8$ Punkte auf der Domäne Körperliche Funktionsfähigkeit	RR: 0,895 [0,510; 1,568] 0,7352	
Verbesserung um $\geq 5,3$ Punkte auf der Domäne Körperliche Rollenfunktion	RR: 1,002 [0,649; 1,546] >0,9999	
Verbesserung um $\geq 5,9$ Punkte auf der Domäne Körperlicher Schmerz	RR: 1,834 [1,152; 2,921] 0,0089	
Verbesserung um $\geq 6,6$ Punkte auf der Domäne Allgemeine	RR: 2,994 [1,807; 4,963]	

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>		
Gesundheitswahrnehmung	<0,0001	
Verbesserung um $\geq 6,5$ Punkte auf der Domäne Vitalität	RR: 1,362 [0,814; 2,278] 0,2675	
Verbesserung um $\geq 5,9$ Punkte auf der Domäne Soziale Funktionsfähigkeit	RR: 1,494 [0,931; 2,400] 0,1001	
Verbesserung um $\geq 6,9$ Punkte auf der Domäne Emotionale Rollenfunktion	RR: 1,253 [0,811; 1,934] 0,3144	
Verbesserung um $\geq 7,4$ Punkte auf der Domäne Psychisches Wohlbefinden	RR: 2,255 [1,300; 3,908] 0,0028	
<b>Sicherheit</b>		
Jegliche unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (schwer) <sup>d</sup>	RR: 0,855 [0,391; 1,866] 0,8275	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>d</sup>	RR: 0,829 [0,443; 1,552] 0,5849	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
UE, die zu einer Hospitalisierung führten	RR: 1,147 [0,576; 2,287] 0,8440	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	RR: 9,323 [1,211; 71,775] 0,0106	Hinweis auf einen geringeren Nutzen.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <sup>a</sup>		
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL)	RR: 0,186 [0,102; 0,340] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker $\leq 70$ mg/dL)	RR: 0,359 [0,259; 0,498] <0,0001	
Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte	RR: 0,155 [0,047; 0,515]	



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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>		
Hypoglykämien <sup>b</sup>	0,0004	
Gesondert dargestellte MedDRA Preferred Terms <sup>c</sup>		Hinweis auf einen geringeren Nutzen.
Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade	RR: 5,128 [1,160; 22,676] 0,0203	
Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade	RR: 17,714 [2,407; 130,362] <0,0001	
<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 gastrointestinales 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 4.3.1.3.10.2.</p> <p>d: Nicht bereinigt um erkrankungsbezogene Ereignisse (Diabetes Progression oder Exazerbation).</p> <p>e: Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR &lt;15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse).</p> <p>dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; PCS: Physical Component Score; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

In Tabelle 4-143 werden die statistisch signifikanten Ergebnisse der Studie SURPASS-6 für das Teilanwendungsgebiet d2 inklusive Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zusammenfassend gegenübergestellt.

Tabelle 4-143: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>	
<b>Zusatznutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>	<b>Geringerer Nutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>
<b>Mortalität</b>	
-	-
<b>Morbidität</b>	
Endpunkt: HbA <sub>1c</sub> -Wert <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert <math>\leq 6,5^a</math></li> <li>• Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt;5,7<sup>a</sup></li> </ul>	-

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>	
<b>Zusatznutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>	<b>Geringerer Nutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>
Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Endpunkt: Körpergewicht <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Körpergewichts zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um <math>\geq 5\%</math><sup>a</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um <math>\geq 10\%</math><sup>a</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um <math>\geq 15\%</math><sup>a</sup></li> </ul> Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	-
Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben</li> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben</li> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben</li> </ul> Ausmaß des Zusatznutzens: gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 9,6 Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben</li> <li>• Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben</li> </ul> <i>sowie darin enthaltene Domänen des SF-36 mit statistisch signifikantem Unterschied: Körperlicher Schmerz; Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Psychisches Wohlbefinden</i> Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<b>Sicherheit</b>	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	
-	-

<b>SURPASS-6; Teilanwendungsgebiet d2</b>	
<b>Zusatznutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>	<b>Geringerer Nutzen für Tirzepatid nach Endpunkt</b>
<b>Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	
Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker &lt;54 mg/dL)</li> <li>• Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)</li> <li>• Nächtliche nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien<sup>a</sup></li> </ul> Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	-
	Endpunkt: UE, die zum Behandlungsabbruch führten Ausmaß des Zusatznutzens: geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	<i>Gesondert dargestellte MedDRA Preferred Terms</i> Endpunkt: Gastrointestinale Ereignisse <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhö – alle Schweregrade</li> <li>• Übelkeit – alle Schweregrade</li> </ul> Ausmaß des Zusatznutzens: geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
a: Ergänzend dargestellt. b: Weitere Details zur Aufteilung nach Schweregraden siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.2. dL: Deziliter; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; MCS: Mental Component Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; PCS: Physical Component Score; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

#### 4.4.2.3 Beschreibung des Zusatznutzens

##### Mortalität

Es zeigte sich in der Studie SURPASS-6 weder für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (0,51% vs. 1,71%) noch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (3,01% vs. 0,81%) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro 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 lispro nicht belegt.

## Morbidität

### HbA<sub>1c</sub>-Wert

Es zeigten sich in der Studie SURPASS-6 sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro hinsichtlich der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes sowie des Anteils der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert <5,7% bzw. ≤6,5% erreicht haben. Der Anteil Patienten, die nach 52 Wochen unter Tirzepatid einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unterhalb der diagnostischen Schwelle (<6,5%) bzw. im normoglykämischen (<5,7%) Bereich erreichen konnten war gegenüber Insulin lispro deutlich erhöht (59,5% vs. 22,1% bzw. 20,0% vs. 2,1% für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; 51,2% vs. 23,9% bzw. 13,0% vs. 0% für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) – und dies bei einem deutlich und statistisch signifikant reduzierten Hypoglykämierisiko (siehe nachfolgend) sowie einer mittleren Erkrankungsdauer von >13 (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) bzw. 15 Jahren (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung). Des Weiteren konnten ca. 14% bzw. 10% der Tirzepatid-Patienten (Patienten ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) die Behandlung mit Insulin glargin beenden.

Der HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-Reduktion von 0,5%-Punkten.

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert dient auch der Bewertung des Therapieerfolgs: Wird der HbA<sub>1c</sub>-Zielwert nicht erreicht, soll die Therapiestrategie intensiviert und die antidiabetische Medikation geändert werden.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>-Wert siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes stellen die in der Studie SURPASS-6 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<sub>1c</sub>-Wert ergibt sich daher sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

### Körpergewicht

In der Studie SURPASS-6 zeigten sich sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts. Die mit Tirzepatid behandelten Patienten konnten zu Woche 52 gegenüber Patienten, die Insulin lispro erhielten, deutlich häufiger signifikante und klinisch relevante Reduktionen ihres Körpergewichts in Höhe von 5% (72,4% vs. 6,6% bzw. 75,6 vs. 7,7%), 10% (46,5% vs. 2,1% bzw. 48,0% vs. 2,6%) oder sogar 15% (27,4% vs. 0,4% bzw. 22,0% vs. 0,9%) erzielen (jeweils Anteil Patienten Tirzepatid vs. Insulin lispro ohne bzw. mit manifeste(r) kardiovaskuläre(r) Erkrankung) – 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-6 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 Körpergewicht ergibt sich daher sowohl für Patienten ohne

manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

### Renale Morbidität

Unter Tirzepatid zeigte sich in der Studie SURPASS-6 gegenüber Insulin lispro für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der renalen Morbidität, gemessen mittels der Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope). Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zeigte sich bezüglich der Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro.

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 sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (5,8% vs. 8,2%) als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (6,0% vs. 11,3%) kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin lispro.

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-6 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 für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

### Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hinsichtlich des Anteils Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung ihres Gesundheitszustands, gemessen mittels EQ-5D VAS, erzielt haben. Die Vorteile ergaben sich für alle untersuchten Relevanzschwellen in Höhe von 7, 10 und 15 Punkten. Die Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung des Gesundheitszustands zu erzielen, war für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Tirzepatid-Arm um bis zu ca. 80% höher gegenüber Patienten unter Insulin lispro (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte auf der EQ-5D VAS: 26,54% vs. 14,73%; RR: 1,802 [1,422; 2,285];  $p < 0,0001$ ) und für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung um bis zu ca. 99% (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte auf der EQ-5D VAS: 27,27% vs. 13,7%; RR: 1,989 [1,180; 3,353];  $p = 0,0086$ ). Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich auch für Verbesserungen um  $\geq 7$  und  $\geq 10$  Punkte.

Auch für die ergänzend betrachteten morbiditäts-bezogenen patientenberichteten Endpunkte (Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL, Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP) zeigten sich für Tirzepatid statistisch signifikante bzw. numerische Vorteile gegenüber Insulin lispro.

Diese über alle patientenberichteten Endpunkte hinweg konsistenten morbiditätsbezogenen Vorteile stellen im Sinne der AM-NutzenV für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ergibt sich daher für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung stellen die über alle patientenberichteten Endpunkte hinweg konsistenten morbiditätsbezogenen Vorteile im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ergibt sich daher für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **geringer Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Unter Tirzepatid zeigten sich gegenüber Insulin lispro sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels SF-36. Die Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erzielen, war für Patienten unter Tirzepatid gegenüber Patienten unter Insulin lispro sowohl bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte auf der SF-36 MCS: 28,94 vs. 19,01%; RR: 1,523 [1,234; 1,879];  $p < 0,0001$  /

Verbesserung um  $\geq 9,6$  Punkte auf der SF-36 MCS; 16,61% vs. 10,45%; RR: 1,590 [1,179; 2,144];  $p=0,0027$  / Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte auf der SF-36 PCS: 24,66% vs. 16,95%; RR: 1,455 [1,157; 1,828];  $p=0,0015$ ) als auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Verbesserung um  $\geq 9,6$  Punkte auf der SF-36 MCS: 15,91% vs. 5,65%; RR: 2,818 [1,242; 6,396];  $p=0,0092$  / Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte auf der SF-36 PCS: 28,03% vs. 14,52%; RR: 1,931 [1,163; 3,206];  $p=0,0097$ ) deutlich erhöht. Ebenso zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Tirzepatid gegenüber Insulin lispro für sämtliche (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) bzw. mehrere (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) der zugrundeliegenden Domänen.

Patienten mit Diabetes mellitus haben gegenüber Patienten ohne Diabetes eine schlechtere Lebensqualität [5, 6]. Zudem weisen Patienten mit Diabetes ein erhöhtes Risiko für Depressions-bezogene Symptome auf, die wiederum die Lebensqualität negativ beeinflussen können [5]. Der Erhalt und die Wiederherstellung der Lebensqualität stellen daher laut NVL und Praxisleitlinien eines der Ziele der Diabetestherapie dar [7, 8].

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen die in der Studie SURPASS-6 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels SF-36 ergibt sich daher sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

## Sicherheit

### Jegliche unerwünschte Ereignisse

Auf Ebene der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeigte sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Das Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses konnte unter Tirzepatid mehr als halbiert werden (4,79% vs. 10,10%; RR: 0,475 [0,307; 0,733];  $p=0,0007$ ). Dies stellt im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher ein **erheblicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zeigte sich auf Ebene der Gesamtraten kein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro.

Demgegenüber ergab sich sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (5,65% vs. 2,74%; RR: 2,063 [1,148; 3,706];  $p=0,0187$ ) als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (7,52% vs. 0,81%; RR: 9,323 [1,211; 71,775];  $p=0,0106$ )



bezüglich UE, die zum Behandlungsabbruch führten, ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro. Die Behandlungsabbrüche waren bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Wesentlichen auf Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (20 von 33 Patienten mit Behandlungsabbruch im gepoolten Tirzepatid-Studienarm, darunter hauptsächlich nur kurz andauernde Übelkeit [9 von 33 Patienten mit Behandlungsabbruch] und Erbrechen [5 von 33 Patienten mit Behandlungsabbruch]) zurückzuführen. Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zeigten sich diesbezüglich keine Auffälligkeiten bei bestimmten SOC bzw. PT (siehe Anhang 4-G.2 und Anhang 4-H.2). Die doppelte Betrachtung von sowohl unerwünschten Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen als auch von UE, die zum Behandlungsabbruch führten, führt dabei einer Überschätzung von Schadensaspekten. Dies ist bei der Saldierung des Zusatznutzens entsprechend zu berücksichtigen. Ungeachtet dessen zeigten sich trotz der unter Tirzepatid gegenüber Insulin lispro häufigeren UE, die zum Behandlungsabbruch führten, keine Nachteile bei patientenberichteten Endpunkten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Vielmehr ergaben sich diesbzgl. statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro (siehe oben). Für den Endpunkt UE, die zum Behandlungsabbruch führten, ergibt sich sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **geringerer Nutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

#### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

##### *Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien*

Unter Tirzepatid zeigten sich gegenüber Insulin lispro sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich nicht schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL) und nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien. Das Risiko einer nicht schweren symptomatischen bestätigten Hypoglykämie war für Patienten unter Tirzepatid gegenüber Patienten unter Insulin lispro sowohl bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Blutzucker <54 mg/dL: 7,88% vs. 42,81%; RR: 0,184 [0,137; 0,247]; p<0,0001 / Blutzucker ≤70 mg/dL 23,80% vs. 63,53%; RR: 0,375 [0,320; 0,439]; p<0,0001) als auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Blutzucker <54 mg/dL: 8,27% vs. 44,35%; RR: 0,186 [0,102; 0,340]; p<0,0001 / Blutzucker ≤70 mg/dL: 8,27% vs. 44,35%; RR: 0,186 [0,102; 0,340]; p<0,0001) deutlich reduziert. Ebenso zeigten sich hinsichtlich nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (4,11% vs. 17,12%; RR: 0,240 [0,156; 0,369]; p<0,0001) und bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (2,26% vs. 14,52%; RR: 0,155 [0,047; 0,515]; p=0,0004). Das Risiko für nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien konnte somit, je nach Operationalisierung, unter Tirzepatid gegenüber Insulin lispro um bis zu 82% reduziert werden.

Weiterhin zeigten sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich schwerer Hypoglykämien (0,34% vs. 3,77%; RR: 0,091 [0,021; 0,385];  $p < 0,0001$ ) und nächtlicher schwerer Hypoglykämien (0,34% vs. 1,71%; RR: 0,200 [0,044; 0,909];  $p = 0,0376$ ). Das Risiko eine schwere Hypoglykämie zu erleiden, konnte mit Tirzepatid gegenüber Insulin lispro um bis zu 91% reduziert werden. Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zeigte sich bezüglich schwerer Hypoglykämien (0% vs. 2,42%) und nächtlicher schwerer Hypoglykämien (0% vs. 0,81%) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro.

Die Minimierung von Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien) der Diabetestherapie stellt eines der Ziele der Diabetestherapie dar [8]. Nachweislich haben Hypoglykämien einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit T2DM [9–12]. Die Angst vor Hypoglykämien beeinträchtigt das Sozialleben der Patienten und kann negative Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben [13]. 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 [14–16]. Schwere Hypoglykämien können außerdem zu muskuloskelettalen Verletzungen nach Krämpfen [17] führen und sind mit einem erhöhten Sturzrisiko [18, 19] sowie mit Angst und Depressionen [20] assoziiert.

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien stellen die in der Studie SURPASS-6 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.  $\leq 70$  mg/dL) sowie Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ergibt sich daher sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Weiterhin stellen die in der Studie SURPASS-6 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse bezüglich schwerer Hypoglykämien im Sinne der AM-NutzenV für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung eine gegenüber der zVT nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Endpunkte schwere Hypoglykämien und nächtliche schwere Hypoglykämien ergibt sich daher in der Gesamtsicht für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein **erheblicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

### *Schwere anhaltende Hyperglykämien*

Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich schwerer anhaltender Hyperglykämien, die einer Rescue-Therapie bedurften (0,34% vs. 2,23%; RR: 0,154 [0,035; 0,679]; p=0,0070). Dies stellt im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Schwere anhaltende Hyperglykämien ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zeigte sich bezüglich schwerer anhaltender Hyperglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro (0,75% vs. 0,81%; RR: 0,932 [0,059; 14,745]; p>0,9999).

### *(Schwere) Gastrointestinale Ereignisse*

Weiterhin zeigten sich, erwartungsgemäß aufgrund des Wirkmechanismus von Tirzepatid, statistisch signifikante Nachteile (3,08% vs. 0,34%; RR: 9,000 [2,098; 38,613]; p=0,0004) für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung gegenüber Insulin lispro hinsichtlich schwerer gastrointestinaler Ereignisse (AESI „Schwere gastrointestinale Ereignisse“). Entsprechende Warnhinweise können der Fachinformation von Tirzepatid entnommen werden [21]. Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (0,75% vs. 0,00%; RR: 2,798 [0,115; 68,040]; p>0,9999) zwischen Tirzepatid gegenüber Insulin lispro hinsichtlich schwerer gastrointestinaler Ereignisse (AESI „Schwere gastrointestinale Ereignisse“).

Unter gastrointestinale Ereignisse fallen insbesondere die Ereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen (MedDRA Preferred Terms), die für die vorliegende Nutzenbewertung gesondert dargestellt wurden. Diesbezüglich ergaben sich für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich Diarrhö (13,70% vs. 2,57%; RR: 5,333 [3,110; 9,147]; p<0,0001), Übelkeit (21,23% vs. 1,20%; RR: 17,714 [8,345; 37,604]; p<0,0001) und Erbrechen (10,10% vs. 0,68%; RR: 14,750 [5,393; 40,342]; p<0,0001) (jeweils alle Schweregrade; weitere Details zur Aufteilung nach Schweregraden siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.1). Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ergaben sich statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich Diarrhö (8,27% vs. 1,61%; RR: 5,128 [1,160; 22,676]; p=0,0203) und Übelkeit (14,29% vs. 0,81%; RR: 17,714 [2,407; 130,362]; p<0,0001) (jeweils alle Schweregrade; weitere Details zur Aufteilung nach Schweregraden siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.2).

Die im gepoolten Tirzepatid-Studienarm aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse waren überwiegend milden Schweregrads. Die gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse (MedDRA Preferred Terms Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) der gepoolten Tirzepatid-

Studienarme bildeten sich bei 96,3% der Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wieder zurück (Übelkeit: 96,0%; Erbrechen: 94,9%; Diarrhö: 97,5%) und dauerten im Median 3 Tage an (Übelkeit: 4 Tage; Erbrechen: 2 Tage; Diarrhö: 4 Tage) bzw. bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bei allen Patienten wieder zurück (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö: 100%) und dauerten im Median 4 Tage an (Übelkeit: 3 Tage; Erbrechen: 2 Tage; Diarrhö: 4,5 Tage). Konsistent hierzu kann der Fachinformation entnommen werden, dass, basierend auf sieben abgeschlossenen Phase-III-Studien mit 5.119 Tirzepatid-Patienten, diese gastrointestinalen Reaktionen meist leicht oder moderat waren, häufiger während einer Dosissteigerung auftraten und mit der Zeit abnahmen [21]. Im EPAR werden die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse als von geringer Bedeutung angesehen, da sie meist nur vorübergehend auftreten und durch Dosisanpassung kontrolliert werden können [22]. 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. Vielmehr zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich aller erhobenen patientenberichteten Endpunkte zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro.

Für den Endpunkt gastrointestinale Ereignisse ergibt sich sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung 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 [8]) zeigten sich sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung keinerlei Auffälligkeiten. Dies war ebenso der Fall bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, für die die Studie SURPASS-6 allerdings weder bezüglich Patientenzahl noch Studiendauer gepowert war.

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]) [23].

## Fazit

Die unter Tirzepatid aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse rechtfertigen in der Gesamtsicht keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Kategorie der Nebenwirkungen, zumal diese nur vorübergehend auftraten und einem fortwährenden Vorteil hinsichtlich eines reduzierten Risikos für nicht schwere (sowohl für Patienten ohne als auch mit manifeste(r) kardiovaskuläre(r) Erkrankung) und schwere (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) Hypoglykämien gegenüber zu stellen sind. Insbesondere zu berücksichtigen sind zudem die statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.

Vor diesem Hintergrund stellen die in der Studie SURPASS-6 sowohl für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als auch für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung 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 ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Teilanwendungsgebiet d1).

Ebenso ergibt sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Teilanwendungsgebiet d2).

### **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 4-144: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<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.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
<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.	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 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). 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 2006<sup>20</sup>) 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 alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) 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)

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16\\_AM-RL-XII\\_Insulin%20degludec\\_2014-05-01-D-109\\_TrG.pdf](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. 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](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.
4. 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](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.
5. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5(2):112–9. doi: 10.2174/157339909788166828.



6. Polonsky WH. Emotional and quality-of-life aspects of diabetes management. *Curr Diab Rep* 2002; 2(2):153–9. doi: 10.1007/s11892-002-0075-5.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro®. Stand: August 2023; 2023.
22. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mounjaro-epar-public-assessment-report_en.pdf), aufgerufen am 28.08.2023.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf), aufgerufen am 12.08.2023.
27. 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](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf), aufgerufen am 27.09.2023.

28. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf), aufgerufen am 28.08.2023.
29. 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](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.
30. Eli Lilly and Company. Full Clinical Study Report. 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).: Approved on 09 Feb 2023 GMT; 2023.
31. Eli Lilly and Company. Protocol I8F-MC-GPHD (c): 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); 2021.
32. Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan. I8F-MC-GPHD: 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): Version 2; 2022.
33. 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.
34. 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](https://www.aok.de/gp/fileadmin/user_upload/Arzt_Praxis/DMP/01_Diabetes_Typ_1/ausfuellanleitung_dmp_diabetes.pdf), aufgerufen am 23.08.2023.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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](https://www.iqwig.de/download/a05-03_abschlussbericht_langwirksame_insulinanaloga_bei_diabetes_mellitus_typ_2_v11.pdf), aufgerufen am 28.08.2023.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-0011_S3_Adipositas_Pr%C3%A4vention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf), aufgerufen am 23.08.2023.
57. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005; 26(2):19–39.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0011_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf), aufgerufen am 23.08.2023.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Steup C, Trojan J, Finkelmeier F. Diabetes mellitus Typ 2 und Krebserkrankungen. *Der Diabetologe* 2021; (18(1)):18–25.
80. 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.
81. 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.
  82. 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.
  83. 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.
  84. 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.
  85. 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.
  86. 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.
  87. 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.
  88. 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.
  89. 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](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2022_final.pdf), aufgerufen am 23.08.2023.
  90. 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](https://www.g-ba.de/downloads/34-215-975/29_2021-08-20_DMP-Adipositas_IQWiG.pdf), aufgerufen am 23.08.2023.



91. 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.
92. 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](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.
93. 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.
94. 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/m<sup>2</sup> und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren. 10. Juni 2022; 2022.
95. 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](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.
96. 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.
97. 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.
98. 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](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.

99. 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](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.
100. 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](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.
101. 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](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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.

108. 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.
109. 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 – Insulin degludec (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) Vom 16. Mai 2019; 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3786/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Insulin-degludec\\_D-405\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3786/2019-05-16_AM-RL-XII_Insulin-degludec_D-405_BAnz.pdf), aufgerufen am 08.02.2023.
110. 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 – Semaglutid. Vom 2. Mai 2019; 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-404\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf), aufgerufen am 08.02.2023.
111. 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 – Ocrelizumab. Vom 2. August 2018; 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ocrelizumab\\_D-332\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_BAnz.pdf), aufgerufen am 08.02.2023.
112. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305(6846):160–4. doi: 10.1136/bmj.305.6846.160.
113. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *J Public Health* 1995; 3(1):21–36. doi: 10.1007/BF02959944.
114. Morfeld M, Bullinger M, Nantke J, Brähler E. Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey--ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. *Soz Präventivmed* 2005; 50(5):292–300. doi: 10.1007/s00038-005-4090-6.
115. Morfeld M, Bullinger M. Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Phys Rehab Kur Med* 2008; 18(05):250–5. doi: 10.1055/s-0028-1082318.
116. Jacobson AM, Groot M de, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17(4):267–74. doi: 10.2337/diacare.17.4.267.
117. 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.

118. Ehlers A. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie – Aufklärungspflicht des Arztes. *Kliniker* 2011; 40(06/07):296–9. doi: 10.1055/s-0031-1285134.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.

129. 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.
130. 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](https://www.iqwig.de/download/a20-09_dulaglutid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf), aufgerufen am 28.08.2023.
131. 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](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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. Fath R. Bei frühem Diabetesbeginn sinkt Lebenserwartung um über ein Jahrzehnt. *Info Diabetol* 2015; 9(4):55. doi: 10.1007/s15034-015-0642-x.
136. 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](https://www.iqwig.de/download/v16-02-leitliniensynopse-fuer-das-dmp-diabetes-mellitus-typ-1_abschlussb.pdf), aufgerufen am 28.08.2023.
137. 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](https://www.iqwig.de/download/v18-01_leitliniensynopse-fuer-das-dmp-diabetes-mellitus-typ-2_abschlussbericht_v2-0.pdf), aufgerufen am 28.08.2023.
138. 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 (SURPASS-6): Study Details.; 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537923>, aufgerufen am 27.09.2023.
139. EU Clinical Trials Register. 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; 2023. Verfügbar unter:

- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000284-23/DE>, aufgerufen am 15.08.2023.
140. 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); 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04537923>, aufgerufen am 15.08.2023.
141. 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; 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000284-23-GR>, aufgerufen am 27.09.2023.
142. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Qualitätsbericht 2021. Disease-Management-Programme. Nordrhein; 2022. Verfügbar unter: [https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/quali/dmp\\_qualibericht\\_2021.pdf](https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/quali/dmp_qualibericht_2021.pdf), aufgerufen am 14.07.2023.
143. Wilke T, Picker N, Mueller S, Geier S, Foersch J, Aberle J et al. Real-world insulin therapy in German type 2 diabetes mellitus patients: patient characteristics, treatment patterns, and insulin dosage. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12:1225–37. doi: 10.2147/DMSO.S214288.
144. Schloot NC, Perez-Nieves M, Sapin H, Kruppert S, Otto T, Corrigan SM et al. Patient characteristics of insulin lispro 200 units/mL users in real world setting in Germany. *Curr Med Res Opin* 2020; 36(10):1611–7. doi: 10.1080/03007995.2020.1815001.
145. Jung H, Tittel SR, Schloot NC, Heitmann E, Otto T, Lebrec J et al. Clinical characteristics, treatment patterns, and persistence in individuals with type 2 diabetes initiating a glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A retrospective analysis of the Diabetes Prospective Follow-Up Registry. *Diabetes Obes Metab* 2023. doi: 10.1111/dom.15038.
146. Prinz N, Schwandt A, Borgert B, Hartmann B, Kempe H-P, Mader JK et al. Not All Type-2-Diabetes Patients Increase Body Mass Index After Initiating Insulin: Results of Latent Class Analysis from the DPV Registry. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(12):799–806. doi: 10.1089/dia.2021.0144.
147. Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S98-S110. doi: 10.1055/a-1789-5615.

148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>22</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	Pubmed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	05.09.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	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)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
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	<b>81</b>

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid SP	
<b>Datum der Suche</b>	05.09.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 01.09.2023	
<b>Suchfilter</b>	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.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
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	<b>265</b>

<b>Datenbankname</b>	The Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	05.09.2023	
<b>Zeitsegment</b>	n. a.	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ berücksichtigt	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
1	Tirzepatide or Mounjaro or LY3298176 or LY-3298176 or LY 3298176	188
2	Kategorie "trials"	<b>187</b>

**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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.09.2023
<b>Suchstrategie</b>	<u>Other terms</u> Tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176"
<b>Treffer</b>	<b>59</b>

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.09.2023
<b>Suchstrategie</b>	<u>Basic Search</u> Tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176"
<b>Treffer</b>	<b>117 Einträge zu 76 Studien</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.09.2023
<b>Suchstrategie</b>	Tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176"
<b>Treffer</b>	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 4-145 (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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05978713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05978713</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05963022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05963022</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05822830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05822830</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Pediatric Participants With Obesity. NCT05696847 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05696847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05696847</a> . 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	A5, Studientypen nicht erfüllt

<b>Fort- laufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	[Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05706506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05706506</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
06	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. NCT05691712 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05691712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05691712</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) on the Reduction on Morbidity and Mortality in Adults With Obesity. NCT05556512 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05556512">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05556512</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05564039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05564039</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A2, Intervention 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05412004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05412004</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. A Research Study Looking at Similarity Between Tirzepatide Versions for Different Injection Devices. NCT05810597 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05810597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05810597</a> . 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:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

<b>Fort- laufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024032</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
12	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity. NCT04847557 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847557</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844918</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657003</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) In Participants After A Lifestyle Weight Loss Program. NCT04657016 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657016</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660643</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05536804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05536804</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt



<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
18	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide Compared With Intensified Conventional Care in Adult Participants With Type 2 Diabetes. NCT05433584 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05433584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05433584</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweight. NCT04184622 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184622</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes. NCT04255433 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255433</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). NCT04166773 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166773</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Study of Tirzepatide in Healthy Participants. NCT04311424 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311424</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
23	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093752">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093752</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	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:	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

<b>Fort- laufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039503</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
25	clinicaltrials.gov. A Study to Measure Stomach Emptying in Overweight Non-diabetic and Diabetic Participants Using Tirzepatide. NCT04407234 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407234</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
26	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987919</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Insulin Degludec in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03882970 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03882970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03882970</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Not Controlled With Diet and Exercise Alone. NCT03954834 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954834</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03861052 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861052</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide at Different Injection Sites in Participants With Different Body Sizes. NCT04050670 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050670</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
31	clinicaltrials.gov. A Long-term Safety Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03861039 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861039</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
32	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. NCT03730662 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03730662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03730662</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05260021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05260021</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004988</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
35	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Chinese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04235959 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235959</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03482024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03482024</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
37	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Participants With Impaired Liver Function. NCT03940742 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940742</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Healthy Participants. NCT03375463 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375463">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375463</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322631</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311724</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. A Study to Measure Food and Calorie Consumption in Very Overweight Participants Using Tirzepatide. NCT04081337 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081337</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172987</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050553</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
44	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03131687 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131687</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311411</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05912621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05912621</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM). NCT02759107 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759107</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951753</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. A Study of LY3457263 in Obese Participants. NCT05582096 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05582096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05582096</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05708859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05708859</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt

<b>Fort- laufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
51	clinicaltrials.gov. Tirzepatide Monotherapy in Patients With Wolfram Syndrome Type 1. NCT05659368 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05659368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05659368</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05553093">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05553093</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. Effect of Tirzepatide Plus Intensive Lifestyle Therapy on Body Weight and Metabolic Health in Latinos With Obesity. NCT06009653 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06009653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06009653</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05990374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05990374</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Role Of Metabolic Adaptation In Weight Regain. NCT05766358 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05766358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05766358</a> . 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05751720">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05751720</a> . 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].	A2, Intervention nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05078255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05078255</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
58	clinicaltrials.gov. Separate and Combined Extrapaneatic Effects of the Incretin Hormones. NCT05177653 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05177653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05177653</a> . 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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06009653">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06009653</a> . 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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20230804059029N1">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20230804059029N1</a> . 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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05978713">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05978713</a> . 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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05963022">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05963022</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990374">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990374</a> . 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05912621">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05912621</a> . 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/04/051445">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/04/051445</a> . 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05810597">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05810597</a> . 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05766358">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05766358</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
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:	A5, Studientypen nicht erfüllt



<b>Fort- laufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05706506">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05706506</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05696847">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05696847</a> . 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708859">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708859</a> . 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05691712">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05691712</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus 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) Monotherapy in Patients With Wolfram Syndrome Type 1. NCT05659368 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05659368">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05659368</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
73	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:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220466">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220466</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
74	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582096">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582096</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
75	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05564039">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05564039</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05556512">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05556512</a> . 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822830">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822830</a> . 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.	A8, Studienstatus nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	NCT05536804 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536804">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536804</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/07/044269">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/07/044269</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05433584">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05433584</a> . 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220154">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220154</a> . 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.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	JPRN-jRCT2031220155 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220155">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220155</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05412004">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05412004</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
84	ICTRP WHO. Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University. NCT05553093 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05553093">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05553093</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05260021">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05260021</a> . 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039282">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039282</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
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).	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	CTRI/2021/09/036105 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/09/036105">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/09/036105</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024032">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024032</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210044">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210044</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation 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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04844918">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04844918</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200440">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200440</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation 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:	A8, Studienstatus nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847557">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847557</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657003">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657003</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation 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, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-3). NCT04657016 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657016">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657016</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660643">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660643</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
96	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225215">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225215</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
97	ICTRP WHO. The Impact of Tirzepatide on Gastric Emptying (GE) in Overweight/Obese Non-diabetic Subjects and in Overweight/Obese Subjects With Type 2	A5, Studientypen nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	Diabetes Mellitus. NCT04407234 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407234">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407234</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
98	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024938">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024938</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
99	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024660">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024660</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
100	ICTRP WHO. Disposition of [14C]-Tirzepatide Following Subcutaneous Administration in Healthy Male Subjects. NCT04311424 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311424">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311424</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
101	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311411">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311411</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
102	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:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235959">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235959</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
103	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224976">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224976</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
104	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04184622">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04184622</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
105	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224965">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224965</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
106	ICTRP WHO. Effect of Tirzepatide on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Female Subjects. NCT04172987 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172987">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172987</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
107	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:	A8, Studienstatus nicht erfüllt



<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166773">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166773</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
108	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/021842">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/021842</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
109	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093752">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093752</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
110	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04081337">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04081337</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
111	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224840">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224840</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
112	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04050670">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04050670</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
113	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04050553">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04050553</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
114	ICTRP WHO. A Study to Compare the Pharmacokinetics of Tirzepatide Administered Subcutaneously by an Autoinjector Versus Prefilled Syringe in Healthy Subjects. NCT04004988 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004988">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004988</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
115	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987919">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987919</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
116	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019637">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019637</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
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 (SURPASS-2) - SURPASS-2. EUCTR2018-004422-29-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004422-29-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004422-29-GB</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
118	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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224696">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224696</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
119	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]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954834">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954834</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
120	ICTRP WHO. The Effect of Tirzepatide on $\alpha$ and $\beta$ Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03951753 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951753">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951753</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
121	ICTRP WHO. A Single Dose Pharmacokinetic Study of Tirzepatide in Subjects With Varying Degrees of Hepatic Impairment. NCT03940742 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940742">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940742</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
122	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of LY3298176 Versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in	A2, Intervention nicht erfüllt

<b>Fort- laufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	Patients With Type 2 Diabetes. NCT03882970 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03882970">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03882970</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
123	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861039">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861039</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichs- therapie nicht erfüllt
124	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861052">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861052</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
125	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4). NCT03730662 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03730662">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03730662</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
126	ICTRP WHO. Pharmacokinetics of Tirzepatide Following Administration to Subjects With Impaired Renal Function. NCT03482024 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03482024">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03482024</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
127	ICTRP WHO. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Solution Formulation of LY3298176 in Healthy Subjects. NCT03375463 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03375463">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03375463</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
128	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223709">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223709</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer 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. NCT03322631 [Internet]. Adresse: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322631">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322631</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
130	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311724">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311724</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
131	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131687">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131687</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
132	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: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759107">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759107</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
133	EU-CTR. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Placebo in Patients with	A8, Studienstatus nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). 2019-001550-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001550-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001550-26</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
134	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003853-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003853-70</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
135	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002735-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002735-28</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
136	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000860-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000860-99</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
137	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003612-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003612-31</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

<b>Fort- laufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
138	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003422-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003422-84</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
139	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004552-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004552-41</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
140	EU-CTR. Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk. 2018-002618-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002618-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002618-11</a> . 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005273-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005273-47</a> . 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	search/search?query=eudract_number:2021-004551-16. Aufgerufen am: 05.09.2023.	
143	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004422-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004422-29</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
144	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004179-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004179-33</a> . Aufgerufen am: 05.09.2023.	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- 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- inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SURPASS-6

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie SURPASS-6 war die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid in den Dosierungen 5 mg, 10 mg und 15 mg im Vergleich zu Insulin lispro (U100) bei Patienten mit T2DM, die keine ausreichende Blutzuckereinstellung unter basalem Insulin glargin (U100) mit oder ohne Metformin erreicht hatten. Der primäre Endpunkt war die mittlere Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Werts nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie SURPASS-6 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, parallele Studie der Phase III. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:3 auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg oder Insulin lispro (U100) randomisiert.  Es gab drei Studienphasen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienphase 1: ungefähr zwölfwöchige Screening-Phase mit Optimierung der Therapie mit Insulin glargin (U100) für Teilnehmer, die eine Optimierung benötigen. Ungefähr fünfwöchige Screening-Phase für Teilnehmer, die keine Optimierung der Therapie mit Insulin glargin (U100) benötigen.</li> <li>• Studienphase 2: Behandlungszeitraum über 52 Wochen.</li> <li>• Studienphase 3: Nachbeobachtungsphase zur Sicherheit über vier Wochen.</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es drei Protokoll-Amendments. Die darin enthaltenen wesentlichen Änderungen gegenüber der Originalversion des Protokolls I8F-MC-GPHD (genehmigt am 01.04.2020) sind nachfolgend zusammengefasst:  Protokoll I8F-MC-GPHD (a) genehmigt am 14.04.2020. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrektur zum Ausschlusskriterium bezüglich Teilnahme in einer klinischen Studie</li> <li>• Ergänzung der Beschreibung der Erhebung der Vitalparameter.</li> <li>• Kleinere Korrekturen und Klarstellungen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokoll I8F-MC-GPHD (b) genehmigt am 13.01.2021 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung von Bestimmungen für Änderungen im Studienablauf wegen außergewöhnlicher Umstände (z. B. Beschränkungen aufgrund COVID-19)</li> <li>• Kleinere Korrekturen</li> </ul> Protokoll I8F-MC-GPHD (c) genehmigt am 29.01.2021 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Textuelle Änderungen in der Zusammenfassung der Änderungen</li> <li>• Textuelle Änderungen im Abschnitt zu Bestimmungen für Änderungen im Studienablauf wegen außergewöhnlicher Umstände</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien sind im Folgenden zusammengefasst. Eine vollständige Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien befindet sich im Protokoll. <p><u>Haupteinschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mann oder Frau <math>\geq 18</math> Jahre.</li> <li>• T2DM gemäß den diagnostischen Kriterien der WHO oder anderen länderspezifisch geltenden Diagnosestandards.</li> <li>• Mindestens 90 Tage vor Visite 1 behandelt               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit einer einmal oder zweimal täglichen Basalinsulin-Dosis, und zwar entweder mit                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insulin NPH</li> <li>▪ Insulin glargin (U100)</li> <li>▪ Insulin glargin (U300)</li> <li>▪ Insulin detemir (U100)</li> <li>▪ Insulin degludec (U100) ODER</li> <li>▪ Insulin degludec (U200) UND</li> </ul> </li> <li>○ mit oder ohne orale blutzuckersenkende Medikamente in beliebiger Kombination mit bis zu zwei der folgenden Substanzen:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stabile tägliche Dosis Metformin <math>\geq 1.500</math> mg/Tag sowie bis zur maximal zugelassenen Dosis gemäß länderspezifischer Zulassung;</li> <li>▪ Sulfonylharnstoffe (SU);</li> <li>▪ DPP-4-Hemmer</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• HbA<sub>1c</sub>-Wert <math>\geq 7,5\%</math> (<math>\geq 58</math> mmol/mol) bis <math>\leq 11\%</math> (<math>\leq 97</math> mmol/mol) (bestimmt vom zentralen Labor) bei der ersten Visite UND</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>-Wert <math>\geq 7,5\%</math> (58 mmol/mol) bis <math>\leq 11\%</math> (97 mmol/mol) (bestimmt vom zentralen Labor) bei Visite 5 (vor Randomisierung), und zwar bei denjenigen Teilnehmern, die eine Optimierung mit Insulin glargin (U100) benötigen.</li> <li>• Stabiles Gewicht (<math>\pm 5\%</math>) seit 90 Tagen vor Visite 1 und Zustimmung, während der Studie kein Diät- oder Trainingsprogramm mit dem Ziel der Gewichtsreduktion zu</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beginnen. Ausnahmen sind Änderungen des Lebensstils und der Ernährungsgewohnheiten zur Diabetesbehandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI von <math>\geq 23 \text{ kg/m}^2</math> bis <math>\leq 45 \text{ kg/m}^2</math> bei Visite 1.</li> <li>• Der Teilnehmer sollte bereit sein, die Vorschriften bezüglich der Empfängnisverhütung einzuhalten.</li> <li>• Nach Ansicht des Prüfarztes sollte der Teilnehmer die Bereitschaft für Folgendes aufbringen und hierzu gut motiviert und auch in der Lage sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blutzuckermessungen mittels Fingerstick;</li> <li>○ Erlernen der Selbstinjektion der Studienmedikation oder Inanspruchnahme von Hilfe;</li> <li>○ Injektion der Studienmedikation, und zwar bis zu vier Injektionen pro Tag;</li> <li>○ Führen eines Studientagebuchs;</li> <li>○ Anpassungen der Insulindosis auf die im Protokoll angegebene Häufigkeit;</li> <li>○ Ausfüllen von Fragebögen in einer der vorgesehenen Landessprachen sowie</li> <li>○ Absetzen oraler Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin und Umstellung der Basalinsulintherapie auf Insulin glargin (U100) täglich zur Schlafenszeit (falls zutreffend) bei Eintritt in die Insulinoptimierungsphase.</li> </ul> </li> <li>• Fähig zur Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung.</li> </ul> <p><u>Hauptausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus von Typ 1 (T1DM).</li> <li>• Vorgeschichte einer chronischen oder akuten Pankreatitis vor Visite 1.</li> <li>• Vorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> <li>a) einer proliferativen diabetischen Retinopathie;</li> <li>b) einer diabetischen Makulopathie;</li> <li>c) einer akut behandlungsbedürftigen nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie.</li> </ul> </li> <li>• Schwere Hypoglykämie und/oder Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung innerhalb der letzten sechs Monate vor Visite 1.</li> <li>• Chronische Einnahme von Medikamenten, die sich direkt auf die Motilität des Magendarmtrakts auswirken. Oder bekannte klinische signifikante Magenentleerungsstörung, wie zum Beispiel schwere diabetische Gastroparese oder eine Magenausgangsobstruktion. Oder invasive Verfahren zur Gewichtsabnahme während der Studie bzw. Planung eines solchen, wie zum Beispiel Magenbypassoperation (bariatrische Operation), Sleeve-Gastrektomie oder restriktive Adipositasoperation, wie zum Beispiel ein Lap-Band oder Magenband.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte einer diabetischen Ketoazidose oder eines hyperosmolaren hyperglykämischen Zustands/Komas innerhalb von sechs Monaten vor Visite 1.</li> <li>• Vorliegen einer der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb von zwei Monaten vor Visite 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) akuter Myokardinfarkt,</li> <li>b) zerebrovaskuläres Ereignis (Schlaganfall) oder</li> <li>c) Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz.</li> </ul> </li> <li>• Vorliegen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV (New York Heart Association).</li> <li>• Vorliegen einer akuten oder chronischen Hepatitis, Anzeichen und Symptome einer anderen Lebererkrankung als der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) oder ein ALT-Wert &gt;3,0-Fachem der Obergrenze des Referenzbereichs (ULN), wie vom Zentrallabor bei Studieneintritt bestimmt. Personen mit einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) kommen nur dann für eine Teilnahme an dieser Studie infrage, wenn ihr ALT-Wert maximal das 3,0-Fache (<math>\leq 3,0</math>) des oberen Normwerts (ULN) des Referenzbereichs beträgt.</li> <li>• Vorliegen einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate &lt;30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, berechnet mit der CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), wie vom Zentrallabor zu Visite 1 bestimmt. Bei Teilnehmern unter Metformin: Vorliegen einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate &lt;45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (oder niedriger als der länderspezifische Schwellenwert für die Verwendung der im Protokoll vorgeschriebenen Metformin-Dosis gemäß der nationalen Zulassung).</li> <li>• Nach Ansicht des Prüfarztes Vorliegen von Hinweisen auf eine signifikante unkontrollierte endokrine Anomalie.</li> <li>• Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder einer multiplen endokrinen Neoplasie von Typ 2 in der familiären oder persönlichen Vorgeschichte.</li> <li>• Calcitonin-Serumspiegel von <math>\geq 35</math> ng/L, bestimmt durch das Zentrallabor bei Visite 1.</li> <li>• Nachweis einer signifikanten aktiven Autoimmunerkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes in den nächsten 18 Monaten wahrscheinlich eine gleichzeitige Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden erfordert.</li> <li>• Stattgefundene Organtransplantation (erlaubt ist eine Hornhauttransplantation [Keratoplastik]) oder erwartete Organtransplantation.</li> <li>• Aktive oder unbehandelte Malignität in der Vorgeschichte. Oder weniger als fünf Jahre in Remission nach einer klinisch signifikanten Malignität. Ausnahmen für dieses Kriterium sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut,</li> <li>b) In-situ-Karzinome des Gebärmutterhalskrebses und</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c) Prostatakrebs in situ oder von Grad 1 (zum Beispiel Gleason 6 oder niedriger).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer mit einem Hämoglobinwert von &lt;11,0 g/L und Frauen mit einem Hämoglobinwert von 10,0 g/L. Oder jegliche hämatologische Erkrankung, die die Messung des HbA<sub>1c</sub>-Werts beeinträchtigen könnte.</li> <li>• Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel als den in den Einschlusskriterien unter Punkt 2 genannten, und zwar in einem Zeitraum von 90 Tagen vor Visite 1. Weiterhin Anwendung eines anderen blutzuckersenkenden Arzneimittels außer Insulin glargin (U100) und Metformin (≥1.500 mg/Tag), und zwar zwischen Visite 2 und der Randomisierung (Visite 6).</li> <li>• Einnahme verschreibungspflichtiger Medikamente, die eine Gewichtsabnahme fördern, und zwar in den 90 Tagen vor der ersten Visite und/oder zwischen Visite 1 und Randomisierung (Visite 6) und</li> <li>• Erhalt einer chronischen (&gt;2 Wochen oder 14 Tage) systemischen Glukokortikoidtherapie (ausgenommen topische, intraokulare, intranasale oder inhalative Präparate) oder Erhalt einer solchen Therapie innerhalb eines Monats vor der ersten Visite.</li> </ul> <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	Die Studie wurde an 135 Zentren in 15 Ländern (Argentinien, Belgien, Brasilien, Tschechische Republik, Deutschland, Spanien, Griechenland, Ungarn, Italien, Mexiko, Rumänien, Russland, Slowakei, Türkei, Vereinigte Staaten) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Prüfintervention:</b></p> <p>Tirzepatid wurde in einer Dosierung von 5 mg, 10 mg und 15 mg einmal wöchentlich subkutan mit einer vorgefüllten Spritze verabreicht.</p> <p>Die Anfangsdosis Tirzepatid beträgt 2,5 mg einmal wöchentlich über vier Wochen, gefolgt von einer Erhöhung auf 5 mg einmal wöchentlich für die Dauer der Studie in der Gruppe unter 5 mg.</p> <p>In der Gruppe unter 10 mg beträgt die Anfangsdosis Tirzepatid 2,5 mg einmal wöchentlich über vier Wochen. Dann wird die Dosis alle vier Wochen um 2,5 mg erhöht (2,5 auf 5 auf 7,5 auf 10 mg), bis die 10-mg-Dosis erreicht ist und für die Dauer der Studie aufrechterhalten wird.</p> <p>In der Gruppe unter 15 mg liegt die Anfangsdosis Tirzepatid bei 2,5 mg einmal wöchentlich über vier Wochen. Dann wird die Dosis alle vier Wochen um 2,5 mg erhöht (2,5 auf 5 auf 7,5 auf 10 auf 12,5 auf 15 mg), bis die 15-mg-Dosis erreicht ist und für die Dauer der Studie aufrechterhalten wird.</p> <p><b>Vergleichsintervention:</b></p> <p>Teilnehmer, die in den Arm unter Insulin lispro (U100) randomisiert wurden, beginnen mit der Verabreichung von vier Einheiten (4 U)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Insulin lispro (U100) vor den drei wichtigsten Mahlzeiten des Tages; dies sind die drei größten Mahlzeiten. Die Teilnehmer werden angewiesen, die Dosis von Insulin lispro (U100) so anzupassen, dass der Zielwert der Selbstmessung der kapillären Blutglukosekonzentration (SMBG) vor den Mahlzeiten und zur Schlafenszeit zwischen einschließlich 100 und 125 mg/dL (5,6 bis 6,9 mmol/L) liegt.</p> <p><b>Begleitbehandlung mit Insulin glargin in der Studienphase 1:</b></p> <p>Sofern zutreffend, setzen alle Teilnehmer, die die Screening-Voraussetzungen zu Visite 2 erfüllten, die oralen Glukosesenker ab (außer Metformin [<math>\geq 1.500</math> mg/Tag]) und stellen ihre Basalinsulintherapie von vor der Studie auf das von Lilly zur Verfügung gestellte Insulin glargin (U100) um. Dieses wird im Verlauf der Studie täglich vor dem Schlafengehen und etwa zur selben Zeit verabreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Teilnehmer, die andere einmal täglich verabreichte Basalinsuline erhalten, mit Ausnahme von Insulin glargin (U300), sollten vorzugsweise basierend auf den verabreichten Einheiten von der Basalinsulindosis auf Insulin glargin (U100) zur Schlafenszeit umgestellt werden.</li> <li>• Die Teilnehmer, die zweimal täglich Basalinsulin oder Insulin glargin (U300) erhalten, sollten       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) auf ein einmal täglich verabreichtes Insulin glargin (U100) zur Schlafenszeit umgestellt werden und</li> <li>b) ihre Gesamtdosis des Basalinsulins von vor der Studie um etwa 20% reduzieren.</li> </ol> </li> </ul> <p>Teilnehmer, die vor der Studie eine Basalinsulintherapie mit Insulin glargin (U100) täglich vor dem Schlafengehen mit/ohne Metformin (<math>\geq 1.500</math> mg/Tag) erhalten (Gruppe 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnehmer aus Gruppe 1 sollten auf ihrer aktuellen Dosis Insulin glargin (U100) mit/ohne Metformin (<math>\geq 1.500</math> mg/Tag) verbleiben.       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Gruppe 1A: Dies sind Teilnehmer, bei denen die letzten drei Nüchternblutzuckermessungen (NPG) im Median bei <math>\leq 125</math> mg/dL (<math>\leq 6,9</math> mmol/L) liegen; hier sollte die Dosis von Insulin glargin (U100) nicht angepasst werden, es sei denn aus Sicherheitsgründen.</li> <li>b) Gruppe 1B: Dies sind Teilnehmer, bei denen die letzten drei Nüchternblutzuckermessungen (NPG) im Median bei <math>&gt; 125</math> mg/dL (<math>&gt; 6,9</math> mmol/L) liegen; hier sollte Insulin glargin (U100) optimiert werden, bis ein NPG-Zielwert von 100 bis 125 mg/dL (5,6 bis 6,9 mmol/L) erreicht ist.</li> </ol> </li> </ul> <p>Teilnehmer, die vor der Studie ein anderes Basalinsulin als Insulin glargin (U100) täglich vor dem Schlafengehen mit/ohne Metformin (<math>\geq 1.500</math> mg/Tag) anwenden oder bei denen das Absetzen von Sulfonylharnstoffen und/oder DPP-4-Hemmern notwendig ist (Gruppe 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnehmer in Gruppe 2 optimieren ihre Therapie mit Insulin glargin (U100) über zehn Wochen auf NPG-Zielwerte von 100 auf 125 mg/dL (5,6 bis 6,9 mmol/L).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Begleitbehandlung mit Insulin glargin in der Studienphase 2:</b></p> <p>Alle Teilnehmer, die entweder auf Tirzepatid oder auf Insulin lispro (U100) TID randomisiert wurden, reduzieren zu Visite 6 ihre Dosis von Insulin glargin (U100) um 30%, um das potenzielle Risiko einer Hypoglykämie zu verringern und die Gabe eines der beiden Studienpräparate sicher einzuleiten.</p> <p>Bei Teilnehmern in den Tirzepatid-Armen verbleibt die Dosis von Insulin glargin (U100) nach der anfänglichen Dosisreduktion um 30% bis zu Visite 10 unverändert; eine Ausnahme stellen Sicherheitsgründe dar.</p> <p>Teilnehmer im Arm unter Insulin lispro (U100) beginnen mit der Titration von Insulin glargin (U100) nach Visite 6.</p> <p>Die Teilnehmer werden angewiesen, die Dosis von Insulin glargin (U100) auf einen NPG-Zielwert von 100 bis 125 mg/dL (5,6 bis 6,9 mmol/L) auszurichten.</p> <p><b>Andere blutzuckersenkende Begleitmedikation:</b></p> <p>Die Einnahme anderer blutzuckersenkender Arzneimittel als die Studienmedikation war nur zulässig bei vorzeitigem Abbruch der Studienbehandlung, bei einer schweren anhaltenden Hyperglykämie als Rescue-Therapie oder während der Nachbeobachtungsphase.</p> <p>Nicht zulässig war die Einnahme von GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Hemmer, Pramlintid, Basalinsulin, außer Insulin glargin, sowie prandiales Insulin, außer Insulin lispro.</p> <p>Eine kurzfristige Behandlung mit einem Nicht-Studieninsulin für einen Zeitraum von ≤14 Tagen war in bestimmten klinischen Situationen zulässig (z. B. bei elektiven Operationen, während eines Krankenhausaufenthalts, bei hyperosmolaren hyperglykämischen Zuständen).</p> <p>Nach Randomisierung durfte die Behandlung mit Metformin nur in Ausnahmefällen abgebrochen oder abgeändert werden, z. B. bei persistierendem hohem Hypoglykämierisiko, in bestimmten Situationen, die eine Unterbrechung von weniger als 14 Tagen nötig machen (z. B. schwere Dehydrierung, elektive Operation, Notwendigkeit einer radiologischen Untersuchung mit Kontrastmittel), wenn Patienten Kontraindikationen entwickeln oder bei schwerer persistierender Hyperglykämie.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (nach 52 Wochen).</li> </ul> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert &lt;7,0% (&lt;53 mmol/mol) erreichen (nach 52 Wochen).</li> <li>• Mittlere Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert (nach 52 Wochen).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Zusätzliche sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert ≤6,5% (≤48 mmol/mol) erreichen (nach 52 Wochen).</li> <li>• Mittlere Veränderung des FSG-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen.</li> <li>• Mittlere Veränderung des Tagesdurchschnitts des Sieben-Punkte-Blutglukoseprofils (Selbstmessung) im Vergleich zum Ausgangswert.</li> <li>• Anteil der Teilnehmer, die den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von &lt;7,0% (53 mmol/mol) ohne Hypoglykämie (Glukose bestätigt &lt;54 mg/dL [3,0 mmol/L]) erreicht haben oder bei denen eine schwere Hypoglykämie berichtet wird.</li> <li>• Anteil der Patienten, die eine Gewichtsabnahme von ≥5%; &gt;10% bzw. &gt;15% nach 52 Wochen erreichen.</li> <li>• Mittlere Veränderung seit Randomisierung im SF-36 Version 2 (Short Form-36 Health Survey): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mentaler Summenscore</li> <li>○ Physischer Summenscore</li> <li>○ Körperliche Funktionsfähigkeit</li> <li>○ Körperliche Rollenfunktion</li> <li>○ Körperlicher Schmerz</li> <li>○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</li> <li>○ Vitalität</li> <li>○ Soziale Funktionsfähigkeit</li> <li>○ Emotionale Rollenfunktion</li> <li>○ Psychisches Wohlbefinden</li> </ul> </li> <li>• Veränderung der Lipidparameter im Vergleich zum Ausgangswert nach 52 Wochen.</li> <li>• Veränderung des Taillenumfangs gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen.</li> <li>• Veränderung des BMI gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen.</li> <li>• Patientenberichtete Studienendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EQ-5D-5L;</li> <li>○ Einfluss des Gewichts auf die Selbstwahrnehmung (IW-SP);</li> <li>○ Fähigkeit zu den körperlichen Aktivitäten des täglichen Lebens (APPADL).</li> </ul> </li> </ul> <p>Zielkriterien zur Sicherheit/Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse;</li> <li>• schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;</li> <li>• vorzeitiges Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von unerwünschten Ereignissen;</li> <li>• Pankreatitis (adjudiziert);</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von unter Behandlung aufgetretenen wirkstoffgerichteten Antikörpern (ADA) und systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen;</li> <li>• mittlere Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz gegenüber dem Ausgangswert;</li> <li>• Häufigkeit der Einleitung einer Notfalltherapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie;</li> <li>• Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen sind bereits unter Item 3b beschrieben worden, siehe dort.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das primäre Ziel der Studie ist die Nicht-Unterlegenheit der gepoolten Kohorte der Tirzepatid-Gruppen (5 mg, 10 mg und 15 mg; einmal täglich) gegenüber Insulin lispro (U100; dreimal täglich) im primären Endpunkt (mittlere Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes vom Ausgangswert bis 52 Wochen). Trotzdem richtet sich die Auswahl des Stichprobenumfangs nach dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit jeder einzelnen Tirzepatid-Dosis im Vergleich zu Insulin lispro (U100) im primären Endpunkt (mittlere Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes vom Ausgangswert bis 52 Wochen).</p> <p>Die Power wird auf der Grundlage der folgenden Annahmen bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Nicht-Unterlegenheit jeder einzelnen Tirzepatid-Dosis gegenüber Insulin lispro (U100) wird mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 mittels eines Zweistichproben-t-Tests bewertet.</li> <li>• eine 0-prozentige Differenz in der mittleren Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 52 für jeden Tirzepatid-Arm im Vergleich zu Insulin lispro (U100).</li> <li>• eine gemeinsame Standardabweichung (SD) von 1,3% (unter Berücksichtigung des Anstiegs der SD aufgrund der Einbeziehung von Daten zu Notfallmedikamenten und nach vorzeitigem Abbruch der Behandlung sowie der Imputation fehlender Daten).</li> <li>• eine Spanne der Nicht-Unterlegenheit von 0,3% sowie ein Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:3 (dies wurde gewählt, um die Power für die Ermittlung des primären Ziels sowie den Sicherheitsvergleich zwischen der gepoolten Tirzepatid-Kohorte und Insulin lispro [U100] zu optimieren).</li> </ul> <p>Auf Basis dieser Annahmen bietet die Randomisierung von 1.182 Teilnehmern im Verhältnis 1:1:1:3 auf Tirzepatid 5 mg (197 Teilnehmer), Tirzepatid 10 mg (197 Teilnehmer), Tirzepatid 15 mg (197 Teilnehmer) und Insulin lispro [U100] (591 Teilnehmer) eine Power von 80%, um die Nicht-Unterlegenheit jeder Tirzepatid-Dosis gegenüber Insulin lispro (U100) zu zeigen. Darüber hinaus gewährleistet diese Stichprobengröße eine Power von 97%, um das primäre Ziel zu erreichen: den Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit der gepoolten Kohorte unter</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Tirzepatid (5 mg; 10 mg und 15 mg) im Vergleich zu Insulin lispro (U100). Dabei wird ein Zweistichproben-t-Test mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 verwendet. Dieser ergab für die gepoolte Kohorte der Tirzepatid-Dosen im Vergleich zu Insulin lispro (U100) einen Unterschied von 0,0% hinsichtlich der mittleren Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes vom Ausgangswert bis zu Woche 52, eine gemeinsame SD von 1,3% sowie eine Spanne der Nicht-Unterlegenheit von 0,3%.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Studie wurden keine Zwischenanalysen geplant.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:3 auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg oder Insulin lispro (U100) randomisiert. Die Zuweisung zur Behandlungsgruppe erfolgte durch eine computergenerierte zufällige Sequenz mittels Interactive Web Response System (IWRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Land;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math> [<math>\leq 69</math> mmol/mol] oder <math>8,5\%</math> [<math>&gt;69</math> mmol/mol]);</li> <li>• Verwendung von Metformin zu Baseline (ja oder nein).</li> </ul>
<b>9</b>	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	Nicht zutreffend. Die Studie ist unverblindet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Die Randomisierungssequenz wurde computerbasiert generiert (Zuteilung mittels IWRS). Das Studienzentrum ruft vor Beginn der Gabe der Studienmedikation für jeden Teilnehmer das IWRS auf. Sofern erforderlich, vermerkt das Studienzentrum die Zuweisung auf eine Medikation auf dem entsprechenden Fallberichtsformular (Case Report Form). Durch die zentralisierte Randomisierung wird eine mögliche Verzerrung vermindert.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Aufgrund der Verabreichung, der Häufigkeit und der Dosierungsanforderungen von Tirzepatid und Insulin lispro (U100) wurde die vorliegende Studie als Open-Label-Studie konzipiert.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Studie war darauf ausgelegt, die Nicht-Unterlegenheit von Tirzepatid (5 mg, 10 mg und 15 mg, gepoolt) gegenüber Insulin lispro (U100) im primären Endpunkt (mittlere HbA<sub>1c</sub>-Veränderung vom Ausgangswert bis zu Woche 52) nachzuweisen.</p> <p>Bei der Bewertung der primären und sekundären Ziele zur Wirksamkeit gibt es zwei Estimanden von Interesse. Der erste Estimand, der Estimand zur „Wirksamkeit“, steht für die Wirksamkeit vor Abbruch der Studienintervention ohne die störenden Auswirkungen der Rescue-Therapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie. Die Auswertungen zum „Wirksamkeits“-Estimand werden durch Heranziehung der Population zur Wirksamkeitsanalyse (Efficacy Analysis Set, EAS) vorgenommen. Der zweite Estimand, der Estimand zum „Behandlungsregime“, gibt die Wirksamkeit an, und zwar unabhängig von der Einhaltung der Studientherapie oder der Einleitung einer Rescue-Therapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie. Die Auswertungen zum Estimand zum „Behandlungsregime“ werden unter Heranziehung der Gesamtauswertungspopulation (Full Analysis Set, FAS) vorgenommen.</p> <p>Eventuell werden die Zulassungsbehörden bei primären und wichtigen sekundären Bewertungen zur Wirksamkeit den Estimand „Behandlungsregime“ heranziehen, der unter Verwendung der FAS ermittelt wird. Für Publikationen und andere Zwecke wird zur Bewertung der Wirksamkeitsziele der Estimand zur „Wirksamkeit“ herangezogen, und zwar unter Verwendung der EAS ohne Imputation fehlender Daten.</p> <p>Zusammenfassende Statistiken für kategoriale Variablen (einschließlich kategorisierter kontinuierlicher Variablen) umfassen Stichprobenumfang, Häufigkeit und Prozentsätze. Zu den zusammenfassenden Statistiken für</p>

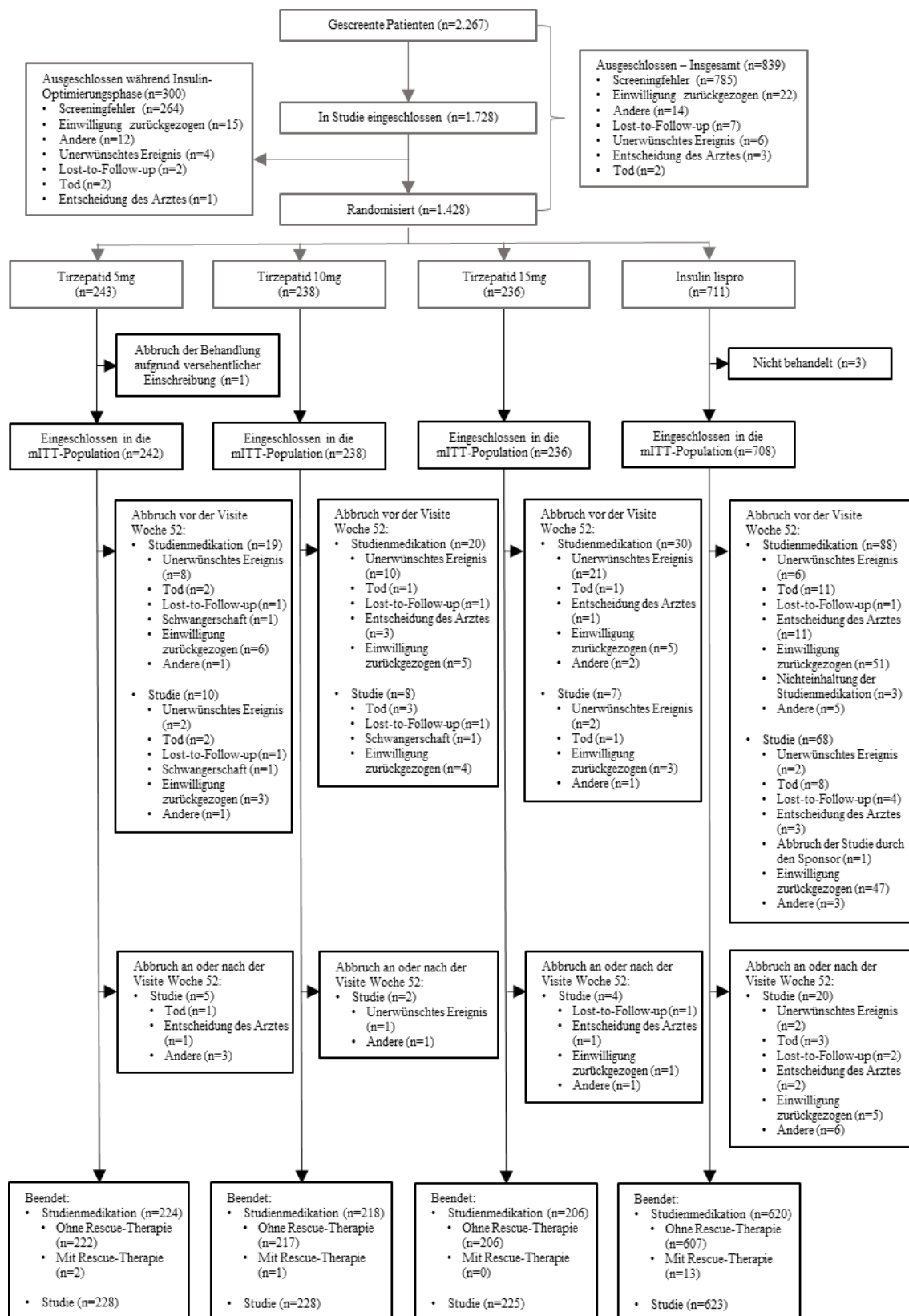
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kontinuierliche Variablen gehören Stichprobenumfang, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum. Die zusammenfassenden Statistiken werden gemäß der geplanten (nominellen) Visiten dargestellt. Statistische Behandlungsvergleiche werden zwischen den Tirzepatid-Dosierungen und Insulin lispro (U100) vorgenommen. Sofern nicht anders angegeben, wurden keine Vergleiche zwischen den Tirzepatid-Armen gezogen. Ebenfalls sofern nicht anders angegeben, wurden alle Tests zu den Behandlungseffekten mit einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 0,05 ausgeführt.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunktes</b></p> <p><u>Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts</u></p> <p>Die Primäranalyse für den Estimand zur „Wirksamkeit“ wird anhand der zu HbA<sub>1c</sub>-Daten in der EAS vorgenommen, und zwar von Studienbeginn bis zur Visite zu Woche 52 unter Zuhilfenahme eines MMRM. Mit Hilfe der MMRM-Analyse wird ein zweiseitiges 95%-KI für die mittlere Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts vom Ausgangswert bis zur Visite zu Woche 52 abgeleitet und für die kombinierten Tirzepatid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin lispro (U100) summiert [Tirzepatid – Insulin lispro (U100)]. Wenn die Obergrenze des KI <math>\leq 0,3\%</math> beträgt, wird die gepoolte Kohorte der Tirzepatid-Dosierungen gegenüber Insulin lispro (U100) als nicht unterlegen erklärt. Die REML-Methode (Restricted Maximum Likelihood) kommt zum Einsatz, um Schätzungen zu den Modellparametern zu erhalten. Die Kenward-Roger-Option wird verwendet, um die Freiheitsgrade des Nenners zu schätzen.</p> <p>Die Response-Variable des MMRM ist die primäre Messgröße. Die Parameter von Interesse im Modell umfassen folgende feste Effekte: die Behandlung [5 mg; 10 mg und 15 mg Tirzepatid und Insulin lispro (U100)], die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, das Land bzw. das Land gepoolt sowie ob zu Studienbeginn Metformin angewendet wurde oder nicht; der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert bildet die Kovariate.</p> <p>Zur Schätzung des Behandlungseffekts der kombinierten Tirzepatid-Arme im Vergleich zu Insulin lispro (U100) wird ein linearer Kontrast verwendet, bei dem die Schätzungen der einzelnen Tirzepatid-Dosen bei der Visite zu Woche 52 gemittelt werden. Zur Modellierung kommt eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix zum Einsatz. Wenn dieses Modell nicht konvergiert, werden die folgenden Kovarianzstrukturen der Reihe nach getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toeplitz, heterogen;</li> <li>• Autoregressive erster Ordnung, heterogen;</li> <li>• Compound Symmetry, heterogen;</li> <li>• Toeplitz;</li> <li>• Autoregressive erster Ordnung;</li> <li>• Compound Symmetrie.</li> </ul> <p>Die erste Kovarianzstruktur, die konvergiert, wird verwendet. Die sich daraus ergebende Schätzung des Least-Squares-Mittelwerts (Methode der kleinsten Quadrate; LSM) für die mittlere Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts gegenüber dem Ausgangswert wird zusammengefasst anhand der Visite</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und der Studienbehandlung (d. h. die gepoolte Kohorte von Tirzepatid-Dosen und Insulin lispro [U100]).</p> <p>Die Primäranalyse in Bezug auf den Estimand „Behandlungsregime“ wird unter Verwendung der HbA<sub>1c</sub>-Daten in der FAS bei Studienbeginn und zur Visite zu Woche 52 mit Hilfe eines ANCOVA-Modells (Analyse der Kovarianz) vorgenommen. Die Reaktionsvariable ist die primäre Messgröße. Die Modellparameter umfassen als feste Effekte die Behandlung (5 mg; 10 mg und 15 mg Tirzepatid sowie Insulin lispro [U100]), das Land bzw. das Land gepoolt und ob bei Studienbeginn Metformin verabreicht wurde; die Kovariate ist dabei der HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Studienbeginn. Zur Schätzung des Behandlungseffekts der kombinierten Tirzepatid-Arme im Vergleich mit Insulin lispro (U100) wird ein linearer Kontrast verwendet, bei dem die Schätzungen für die einzelnen Dosierungen gemittelt wurden. Die ANCOVA-Analyse wird unter Anwendung der multiplen Imputation fehlender primärer Messwerte und der statistischen Interferenz über die multiple Imputation fehlender Daten gemäß Rubin (1987) vorgenommen.</p> <p>Mit Hilfe der ANCOVA-Analyse wird das zweiseitige 95%-KI für die mittlere Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes vom Ausgangswert bis zur Visite zu Woche 52 abgeleitet und für die kombinierten Tirzepatid-Dosen im Vergleich zu Insulin lispro (U100) zusammengefasst (Tirzepatid – Insulin lispro [U100]). Wenn die Obergrenze des KI <math>\leq 0,3\%</math> liegt, wird die gepoolte Kohorte der Tirzepatid-Dosierungen in Bezug auf die HbA<sub>1c</sub>-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert als nicht unterlegen gegenüber Insulin lispro (U100) erklärt.</p> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte</b></p> <p><u>Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts</u></p> <p>Die Nicht-Unterlegenheit der einzelnen Tirzepatid-Dosierungen 5 mg, 10 mg und 15 mg gegenüber Insulin lispro (U100) wird auf die gleiche Weise überprüft wie die primären Analysen. Die Bewertung der Überlegenheit der Tirzepatid-Dosen im Vergleich zu Insulin lispro (U100) wird mit denselben statistischen Modellen vorgenommen, die auch für die Bewertung des primären Ziels verwendet wurden.</p> <p><u>Veränderung des Körpergewichts</u></p> <p>Die Analyse zur Veränderung des Körpergewichts seit Studienbeginn (Post-Baseline – Baseline) wird auf ähnliche Weise wie die Primäranalysen ausgeführt. Die Basiskategorie zu HbA<sub>1c</sub> (<math>\leq 8,5\%</math>; <math>&gt;8,5\%</math> [<math>\leq 69</math>; <math>&gt;69</math> mmol/mol]) wird als fester Faktor anstelle des HbA<sub>1c</sub>-Basiswerts als Kovariate verwendet. Zudem wird das Ausgangskörpergewicht als zusätzliche Kovariate in das statistische Modell aufgenommen.</p> <p>Schätzungen der mittleren kleinsten Quadrate (Least Squares Means) für die mittlere Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert werden nach geplanten (nominellen) Visiten und nach Studienbehandlung zusammengefasst. Ein linearer Kontrast, der die Schätzungen der einzelnen Dosen mittelt, wird verwendet, um die mittlere Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert für die gepoolte Kohorte von Tirzepatid-Dosen zu schätzen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Binäre Zielkriterien</u></p> <p>Der Anteil der Patienten, die zur Visite zu Woche 52 in Bezug auf den Estimand „Wirksamkeit“ HbA<sub>1c</sub>-Werte von &lt;7,0% erreichen, wird anhand von Daten aus der EAS ermittelt, und zwar von Studienbeginn bis zur Visite zu Woche 52 mit Hilfe einer longitudinalen logistischen Regression mit wiederholten Messungen. Feste Effekte sind dabei: Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Besuch, Land / Land gepoolt sowie ob zu Studienbeginn Metformin gegeben wurde oder nicht; der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert ist die Kovariate.</p> <p>Die Analyse in Bezug auf den Estimand „Behandlungsregime“ wird unter Verwendung der HbA<sub>1c</sub>-Daten in der FAS bei Studienbeginn sowie zur Visite zu Woche 52 vorgenommen, und zwar mit Hilfe einer logistischen Regression unter Anwendung multipler Imputation fehlender HbA<sub>1c</sub>-Daten bei der Visite zu Woche 52. Die Modellparameter umfassen: Behandlung, Land / Land gepoolt sowie ob zu Studienbeginn Metformin angewendet wurde oder nicht. Die Kovariate ist der HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert.</p> <p><b>Behandlung von Studienabbrechern oder fehlender Daten</b></p> <p>Für die primären und sekundären Analysen zum Endpunkt Wirksamkeit in Bezug auf den Estimand „Behandlungsregime“ und vorbehaltlich der Kontrolle der Fehlerrate von Typ 1 werden die Daten für die Teilnehmer mit fehlenden Werten bei Visite zu Woche 52 imputiert. Für die Analyse in Bezug auf den Estimand „Wirksamkeit“ werden die Daten als zufällig fehlend (missing at random) angenommen. Sofern nicht anders angegeben, ist die Imputation fehlender Daten auf Analysen primärer und wichtiger sekundärer Endpunkte beschränkt. Alle anderen sekundären oder explorativen Werte zu Parametern der Wirksamkeit oder fehlenden Laborwerten zur Sicherheit werden nicht explizit imputiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Subgruppenanalysen beschränken sich auf die Wirksamkeitseindpunkte HbA<sub>1c</sub> und Körpergewicht zu Studienbeginn bis Woche 52. Folgende Subgruppenanalysen wurden für HbA<sub>1c</sub> und das Körpergewicht vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt;65 versus ≥65 Jahre; Altersgruppe 1);</li> <li>• Alter (&lt;75 versus ≥75 Jahre; Altersgruppe 2);</li> <li>• Abstammung;</li> <li>• Geschlecht;</li> <li>• geografische Region (USA; Lateinamerika; Europa, einschließlich Russland und Türkei) sowie</li> <li>• Diabetesdauer (&lt;Median versus ≥Median);</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (≤8,5% versus &gt;8,5%);</li> <li>• Metformin-Anwendung zu Studienbeginn (ja oder nein);</li> <li>• eGFR-Wert zu Baseline (&lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> versus ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);</li> <li>• BMI zu Studienbeginn (≤27 kg/m<sup>2</sup> versus &gt;27 kg/m<sup>2</sup>);</li> <li>• BMI zu Studienbeginn (&lt;30 kg/m<sup>2</sup> versus ≥30 bis &lt;35 kg/m<sup>2</sup> versus ≥35 kg/m<sup>2</sup>);</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Notwendigkeit der Insulinoptimierung (Gruppe 1A versus Gruppe 1B und Gruppe 2).</li> </ul>																				
<b>Resultate</b>																						
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																					
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für 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 lispro (U100)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>243</td> <td>238</td> <td>236</td> <td>711</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>243</td> <td>238</td> <td>236</td> <td>708</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>242</td> <td>238</td> <td>236</td> <td>708</td> </tr> </tbody> </table>		5 mg Tirzepatid	10 mg Tirzepatid	15 mg Tirzepatid	Insulin lispro (U100)	a)	243	238	236	711	b)	243	238	236	708	c)	242	238	236	708
	5 mg Tirzepatid	10 mg Tirzepatid	15 mg Tirzepatid	Insulin lispro (U100)																		
a)	243	238	236	711																		
b)	243	238	236	708																		
c)	242	238	236	708																		
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT-Flussdiagramm im Anschluss an die Tabelle.																				
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung																					
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienzeitraum: 19.10.2020 (erster Patient, erste Visite) bis 01.11.2022 (letzter Patient, letzte Visite).																				
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde.	Die Studie endete regulär.																				
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>																						

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.





**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. Quellenspezifische 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 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SURPASS-6

Studie: **SURPASS-6**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [30]	A
Studienregistereinträge [138–141]	B

**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, B

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, B

**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, B

**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, B

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A, B

**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, B

**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, B

**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 [51]. 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, B

**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, 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 können.

---

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, allerdings von einem externen, von Lilly unabhängigen und hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindeten Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert. Das Intention-to-Treat (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.

---

A, B

**Endpunkt: HbA<sub>1c</sub>-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, 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 (prädefinierte Analyse).

---

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, 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.

---

A, B

**Endpunkt: Körpergewicht****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben 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, 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 (prädefinierte Analyse).

---

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, 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.



A, B

**Endpunkt: Renale Morbidität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate 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) bzw. ist durch die zugrunde liegenden Ereignisse (Nierentransplantation, Beginn einer Dialyse, Tod) objektiv dokumentierbar.

---

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:

---

Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte aus Konsistenzgründen zu entsprechenden Auswertungen im Modul 4C bzw. entsprechend einer diesbezüglich durchgeführten publizierten Analyse die gesamte Studienpopulation aus Studie SURPASS-4 betreffend [148] 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) [149–151].

---

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, 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 aus Konsistenzgründen analog zu entsprechenden Auswertungen im Modul 4C bzw. entsprechend einer diesbezüglich durchgeführten publizierten Analyse der gesamten Studienpopulation aus Studie SURPASS-4 betreffend [148] sowie aufgrund der Relevanz des Endpunkts zur Beurteilung der Prognose von Nierenerkrankungen in klinischen Studien [149–151]. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

A, B

**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, 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:

---

Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% und höher. 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.

---

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, 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 in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% und höher. Es bestehen keine relevanten

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

A, B

**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, 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:

---

Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% und höher. 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.

---

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, 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 in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% und höher. Es bestehen keine relevanten

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

A, B

**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, 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:

---

Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% und höher. 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.

---

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, 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 in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% und höher. Es bestehen keine relevanten



Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

A, B

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36****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, 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:

---

Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% und höher. 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.

---

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, 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 in den Teilanwendungsgebieten d1 und d2 bei rund 89% und höher. Es bestehen keine relevanten

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

A, B

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****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. 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 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     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 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       neinAngaben 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       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 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 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       neinAngaben 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       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 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 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, die einer Rescue-Therapie bedurfte****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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.

---

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 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 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       nein

Angaben 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       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. 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 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       nein

Angaben 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       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 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 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     nein

Angaben 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     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. 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 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     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Ereignis Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch das Konsultieren eines Schilddrüsen spezialisten bzw. ggf. Endokrinologen 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. Das Ereignis Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch das Konsultieren eines Schilddrüsen spezialisten bzw. ggf. Endokrinologen 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 noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

**Endpunkt: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben 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       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 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 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 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       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 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 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       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 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       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 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     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: 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 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       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 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 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

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: endpunkübergreifend; 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**
- nein**

Angaben 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 Nicht-Unterlegenheitsstudien 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 zu Gunsten 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**

**nein**

Angaben 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:

---

---

**Anhang 4-G: Zusätzliche Analysen zum Teilanwendungsgebiet d1**

**Anhang 4-G.1: Studiendesign und Studienpopulation**

**Anhang 4-G.1.1: Verlauf der mittleren täglichen Dosis Insulin glargin und Insulin lispro**

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)  
 -----

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 0 (Visit 6)</b>								
TZP 5mg	198	50.6	17.83	46.0	38.0	62.0	12.0	106.0
TZP 10mg	193	49.5	19.41	44.0	34.0	60.0	18.0	120.0
TZP 15mg	193	51.0	20.11	48.0	36.0	60.0	17.0	150.0
TZP ALL	584	50.4	19.11	46.0	36.0	60.0	12.0	150.0
Lispro	583	51.4	19.22	46.0	38.0	62.0	15.0	140.0
<b>Week 1 (Visit 7)</b>								
TZP 5mg	196	36.5	12.61	34.0	27.5	43.5	12.0	78.0
TZP 10mg	193	35.8	13.92	32.0	25.0	45.0	13.0	84.0
TZP 15mg	191	37.2	14.83	34.0	26.0	45.0	13.0	111.0
TZP ALL	580	36.5	13.80	34.0	27.0	44.0	12.0	111.0
Lispro	578	38.1	14.60	35.0	28.0	46.0	4.0	110.0
<b>Week 2 (Visit 8)</b>								
TZP 5mg	192	36.6	12.99	34.0	27.0	43.0	12.0	80.0
TZP 10mg	191	35.9	14.10	31.0	25.0	45.0	13.0	84.0
TZP 15mg	187	36.9	15.13	34.0	26.0	44.0	13.0	119.0
TZP ALL	570	36.5	14.07	34.0	26.0	43.0	12.0	119.0
Lispro	569	40.4	15.49	36.0	28.0	49.0	11.0	110.0
<b>Week 3 (Visit 9)</b>								
TZP 5mg	188	36.4	13.35	34.0	27.0	43.0	14.0	84.0
TZP 10mg	185	35.7	14.47	31.0	25.0	44.0	13.0	84.0
TZP 15mg	186	36.8	15.55	34.0	26.0	44.0	10.0	129.0
TZP ALL	559	36.3	14.46	32.0	26.0	44.0	10.0	129.0

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	562	42.6	16.69	39.0	30.0	52.0	14.0	114.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 4 (Visit 10)								
TZP 5mg	196	36.6	13.33	34.5	27.0	43.0	14.0	90.0
TZP 10mg	189	36.1	14.93	32.0	25.0	45.0	13.0	90.0
TZP 15mg	190	36.9	15.88	34.0	26.0	45.0	10.0	137.0
TZP ALL	575	36.5	14.72	34.0	26.0	44.0	10.0	137.0
Lispro	563	43.9	17.73	40.0	30.0	54.0	4.0	114.0
Week 5 (Visit 11)								
TZP 5mg	191	36.9	14.04	34.0	26.0	45.0	12.0	92.0
TZP 10mg	187	36.3	15.69	32.0	25.0	45.0	12.0	94.0
TZP 15mg	188	37.1	16.02	34.0	26.0	45.5	10.0	137.0
TZP ALL	566	36.7	15.24	33.0	26.0	45.0	10.0	137.0
Lispro	560	45.4	18.68	42.0	31.0	56.0	12.0	126.0
Week 6 (Visit 12)								
TZP 5mg	194	37.5	14.82	35.0	27.0	46.0	10.0	96.0
TZP 10mg	187	36.3	16.54	33.0	24.0	45.0	10.0	96.0
TZP 15mg	189	38.2	16.66	36.0	26.0	47.0	9.0	131.0
TZP ALL	570	37.3	16.00	34.0	26.0	46.0	9.0	131.0
Lispro	564	46.5	19.37	43.0	32.5	58.0	8.0	132.0
Week 7 (Visit 13)								
TZP 5mg	191	37.5	15.20	34.0	27.0	47.0	8.0	90.0
TZP 10mg	184	36.6	17.10	33.0	24.0	45.5	10.0	100.0
TZP 15mg	188	38.2	16.52	35.0	26.0	47.0	8.0	123.0
TZP ALL	563	37.4	16.27	34.0	26.0	46.0	8.0	123.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	558	47.5	20.46	44.0	32.0	60.0	10.0	138.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
TZP 5mg	192	37.1	15.67	34.0	25.0	46.0	0.0	86.0
TZP 10mg	186	36.5	17.68	33.0	23.0	46.0	9.0	102.0
TZP 15mg	187	37.9	16.90	35.0	25.0	47.0	0.0	119.0
TZP ALL	565	37.2	16.74	34.0	25.0	46.0	0.0	119.0
Lispro	562	47.9	20.99	44.5	32.0	60.0	10.0	144.0
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
TZP 5mg	194	37.1	16.66	34.5	25.0	48.0	0.0	90.0
TZP 10mg	190	36.3	18.74	32.0	23.0	46.0	0.0	108.0
TZP 15mg	190	38.0	18.29	34.0	26.0	48.0	0.0	117.0
TZP ALL	574	37.1	17.89	34.0	25.0	48.0	0.0	117.0
Lispro	560	49.2	22.17	46.0	32.0	62.0	10.0	156.0
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
TZP 5mg	191	36.9	17.08	34.0	24.0	48.0	0.0	88.0
TZP 10mg	191	35.7	19.65	31.0	22.0	46.0	0.0	110.0
TZP 15mg	189	37.2	18.85	33.0	25.0	47.0	0.0	113.0
TZP ALL	571	36.6	18.53	33.0	24.0	47.0	0.0	113.0
Lispro	554	49.8	23.24	46.0	32.0	62.0	10.0	162.0
<b>Week 14 (Visit 17)</b>								
TZP 5mg	191	37.0	17.76	34.0	24.0	49.0	0.0	92.0
TZP 10mg	187	35.0	20.15	30.0	21.0	46.0	0.0	106.0
TZP 15mg	186	36.3	19.67	32.0	24.0	45.0	0.0	125.0
TZP ALL	564	36.1	19.19	32.0	23.0	46.0	0.0	125.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf



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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	551	50.3	24.51	46.0	32.0	64.0	7.0	178.0

-----

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Week 16 (Visit 18)								
TZP 5mg	191	36.8	18.42	34.0	23.0	49.0	0.0	94.0
TZP 10mg	190	34.2	20.92	30.0	18.0	46.0	0.0	112.0
TZP 15mg	187	35.9	20.68	32.0	23.0	46.0	0.0	133.0
TZP ALL	568	35.6	20.03	31.5	21.0	46.0	0.0	133.0
Lispro	548	50.6	25.33	46.0	32.0	65.0	6.0	188.0
Week 20 (Visit 19)								
TZP 5mg	194	36.4	19.96	32.5	22.0	49.0	0.0	106.0
TZP 10mg	190	33.0	21.91	30.0	18.0	44.0	0.0	116.0
TZP 15mg	186	34.5	21.76	30.0	19.0	43.0	0.0	137.0
TZP ALL	570	34.6	21.23	31.0	19.0	46.0	0.0	137.0
Lispro	546	51.3	26.80	46.0	32.0	66.0	0.0	200.0
Week 24 (Visit 20)								
TZP 5mg	193	36.5	21.10	34.0	21.0	50.0	0.0	130.0
TZP 10mg	188	32.1	22.45	28.0	16.5	44.0	0.0	130.0
TZP 15mg	186	32.8	22.81	29.0	18.0	42.0	0.0	143.0
TZP ALL	567	33.8	22.16	30.0	18.0	45.0	0.0	143.0
Lispro	540	52.3	28.39	48.0	32.0	66.0	0.0	218.0
Week 32 (Visit 21)								
TZP 5mg	193	36.5	23.95	34.0	19.0	52.0	0.0	178.0
TZP 10mg	190	30.9	24.04	26.0	15.0	43.0	0.0	140.0
TZP 15mg	183	30.5	24.66	26.0	13.0	42.0	0.0	143.0
TZP ALL	566	32.7	24.33	28.5	16.0	45.0	0.0	178.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	531	53.2	30.69	48.0	32.0	69.0	0.0	232.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 40 (Visit 22)								
TZP 5mg	189	35.3	24.59	32.0	19.0	47.0	0.0	190.0
TZP 10mg	190	29.9	25.08	25.0	11.0	42.0	0.0	146.0
TZP 15mg	180	28.6	26.52	24.5	9.5	42.0	0.0	176.0
TZP ALL	559	31.3	25.52	27.0	14.0	44.0	0.0	190.0
Lispro	520	53.4	33.10	47.0	31.0	68.0	0.0	233.0
Week 52 (Visit 23)								
TZP 5mg	189	36.6	28.61	34.0	18.0	48.0	0.0	254.0
TZP 10mg	191	28.9	26.55	23.0	10.0	41.0	0.0	146.0
TZP 15mg	179	27.7	27.79	24.0	6.0	40.0	0.0	176.0
TZP ALL	559	31.1	27.89	26.0	12.0	44.0	0.0	254.0
Lispro	513	53.9	36.32	48.0	31.0	68.0	0.0	266.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 0 (Visit 6)</b>								
TZP 5mg	198	0.56	0.19	0.52	0.42	0.66	0.19	1.41
TZP 10mg	193	0.57	0.19	0.53	0.41	0.71	0.27	1.18
TZP 15mg	193	0.57	0.21	0.53	0.42	0.69	0.23	1.32
TZP ALL	584	0.57	0.20	0.53	0.42	0.69	0.19	1.41
Lispro	583	0.57	0.19	0.54	0.42	0.69	0.19	1.24
<b>Week 1 (Visit 7)</b>								
TZP 5mg	196	0.40	0.14	0.38	0.31	0.48	0.19	1.06
TZP 10mg	193	0.41	0.14	0.39	0.30	0.50	0.19	0.82
TZP 15mg	191	0.42	0.15	0.39	0.31	0.50	0.15	1.00
TZP ALL	580	0.41	0.14	0.38	0.31	0.49	0.15	1.06
Lispro	578	0.43	0.15	0.41	0.32	0.50	0.05	0.99
<b>Week 2 (Visit 8)</b>								
TZP 5mg	192	0.40	0.14	0.37	0.31	0.47	0.20	1.08
TZP 10mg	191	0.41	0.14	0.39	0.29	0.50	0.19	0.82
TZP 15mg	187	0.41	0.15	0.38	0.31	0.49	0.15	1.05
TZP ALL	570	0.41	0.14	0.38	0.31	0.49	0.15	1.08
Lispro	569	0.45	0.15	0.43	0.34	0.54	0.14	0.99
<b>Week 3 (Visit 9)</b>								
TZP 5mg	188	0.40	0.14	0.37	0.30	0.47	0.19	1.14
TZP 10mg	185	0.41	0.14	0.38	0.29	0.49	0.19	0.82
TZP 15mg	186	0.41	0.16	0.38	0.31	0.49	0.14	1.14
TZP ALL	559	0.41	0.15	0.38	0.30	0.48	0.14	1.14

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	562	0.47	0.17	0.45	0.35	0.57	0.15	1.12

-----

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 4 (Visit 10)</b>								
TZP 5mg	196	0.41	0.15	0.38	0.31	0.48	0.19	1.22
TZP 10mg	189	0.42	0.15	0.39	0.31	0.50	0.19	0.89
TZP 15mg	190	0.42	0.16	0.39	0.31	0.50	0.14	1.18
TZP ALL	575	0.42	0.15	0.39	0.31	0.49	0.14	1.22
Lispro	563	0.48	0.17	0.45	0.35	0.59	0.05	1.09
<b>Week 5 (Visit 11)</b>								
TZP 5mg	191	0.41	0.15	0.39	0.30	0.49	0.19	1.25
TZP 10mg	187	0.42	0.15	0.40	0.30	0.51	0.16	0.89
TZP 15mg	188	0.42	0.16	0.39	0.31	0.50	0.12	1.18
TZP ALL	566	0.42	0.15	0.39	0.31	0.50	0.12	1.25
Lispro	560	0.50	0.18	0.47	0.37	0.62	0.12	1.09
<b>Week 6 (Visit 12)</b>								
TZP 5mg	194	0.42	0.16	0.40	0.30	0.49	0.16	1.30
TZP 10mg	187	0.42	0.16	0.40	0.30	0.52	0.13	0.91
TZP 15mg	189	0.43	0.18	0.40	0.32	0.52	0.12	1.16
TZP ALL	570	0.42	0.17	0.40	0.30	0.51	0.12	1.30
Lispro	564	0.51	0.19	0.48	0.37	0.62	0.11	1.09
<b>Week 7 (Visit 13)</b>								
TZP 5mg	191	0.42	0.16	0.39	0.30	0.51	0.13	1.22
TZP 10mg	184	0.42	0.17	0.40	0.29	0.52	0.13	0.94
TZP 15mg	188	0.43	0.17	0.40	0.31	0.52	0.09	1.06
TZP ALL	563	0.42	0.16	0.40	0.30	0.52	0.09	1.22

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	558	0.52	0.20	0.49	0.37	0.65	0.12	1.16

-----

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf



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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
TZP 5mg	192	0.42	0.17	0.39	0.30	0.52	0.00	1.10
TZP 10mg	186	0.43	0.17	0.41	0.29	0.54	0.12	1.02
TZP 15mg	187	0.44	0.17	0.41	0.32	0.53	0.00	1.06
TZP ALL	565	0.43	0.17	0.40	0.30	0.53	0.00	1.10
Lispro	562	0.52	0.20	0.49	0.38	0.65	0.10	1.15
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
TZP 5mg	194	0.42	0.18	0.39	0.29	0.53	0.00	1.15
TZP 10mg	190	0.42	0.19	0.39	0.28	0.55	0.00	1.07
TZP 15mg	190	0.43	0.18	0.41	0.31	0.54	0.00	1.04
TZP ALL	574	0.42	0.18	0.40	0.30	0.54	0.00	1.15
Lispro	560	0.54	0.22	0.51	0.38	0.68	0.11	1.23
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
TZP 5mg	191	0.42	0.18	0.40	0.28	0.54	0.00	1.06
TZP 10mg	191	0.42	0.20	0.40	0.28	0.57	0.00	1.08
TZP 15mg	189	0.43	0.20	0.40	0.31	0.54	0.00	1.20
TZP ALL	571	0.43	0.19	0.40	0.29	0.55	0.00	1.20
Lispro	554	0.54	0.23	0.50	0.36	0.67	0.12	1.40
<b>Week 14 (Visit 17)</b>								
TZP 5mg	191	0.42	0.19	0.39	0.29	0.55	0.00	1.11
TZP 10mg	187	0.41	0.20	0.38	0.26	0.57	0.00	1.10
TZP 15mg	186	0.42	0.20	0.39	0.30	0.52	0.00	1.17
TZP ALL	564	0.42	0.20	0.39	0.28	0.55	0.00	1.17

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	551	0.54	0.24	0.51	0.36	0.68	0.07	1.50

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 16 (Visit 18)</b>								
TZP 5mg	191	0.42	0.20	0.40	0.28	0.56	0.00	1.14
TZP 10mg	190	0.41	0.22	0.38	0.24	0.56	0.00	1.14
TZP 15mg	187	0.42	0.21	0.39	0.30	0.52	0.00	1.22
TZP ALL	568	0.42	0.21	0.39	0.28	0.55	0.00	1.22
Lispro	548	0.54	0.24	0.50	0.36	0.69	0.07	1.48
<b>Week 20 (Visit 19)</b>								
TZP 5mg	194	0.41	0.22	0.39	0.27	0.56	0.00	1.41
TZP 10mg	190	0.39	0.23	0.39	0.22	0.54	0.00	1.16
TZP 15mg	186	0.41	0.23	0.38	0.27	0.53	0.00	1.27
TZP ALL	570	0.41	0.22	0.38	0.26	0.54	0.00	1.41
Lispro	546	0.55	0.26	0.51	0.36	0.69	0.00	1.76
<b>Week 24 (Visit 20)</b>								
TZP 5mg	193	0.42	0.23	0.40	0.26	0.57	0.00	1.70
TZP 10mg	188	0.39	0.23	0.37	0.22	0.52	0.00	1.21
TZP 15mg	186	0.39	0.24	0.36	0.25	0.51	0.00	1.30
TZP ALL	567	0.40	0.23	0.38	0.25	0.54	0.00	1.70
Lispro	540	0.56	0.28	0.51	0.35	0.70	0.00	2.00
<b>Week 32 (Visit 21)</b>								
TZP 5mg	193	0.42	0.27	0.40	0.26	0.57	0.00	2.28
TZP 10mg	190	0.37	0.25	0.34	0.21	0.50	0.00	1.15
TZP 15mg	183	0.36	0.26	0.33	0.16	0.50	0.00	1.31
TZP ALL	566	0.38	0.26	0.35	0.21	0.53	0.00	2.28

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 17 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	531	0.56	0.30	0.51	0.35	0.70	0.00	2.21

-----

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Week 40 (Visit 22)								
TZP 5mg	189	0.41	0.28	0.38	0.23	0.56	0.00	2.45
TZP 10mg	190	0.36	0.26	0.33	0.17	0.51	0.00	1.22
TZP 15mg	180	0.34	0.27	0.31	0.14	0.48	0.00	1.47
TZP ALL	559	0.37	0.27	0.34	0.18	0.52	0.00	2.45
Lispro	520	0.57	0.34	0.51	0.34	0.71	0.00	2.55
Week 52 (Visit 23)								
TZP 5mg	189	0.42	0.33	0.38	0.24	0.56	0.00	3.29
TZP 10mg	191	0.35	0.28	0.31	0.15	0.50	0.00	1.28
TZP 15mg	179	0.33	0.29	0.29	0.09	0.48	0.00	1.47
TZP ALL	559	0.37	0.30	0.32	0.17	0.52	0.00	3.29
Lispro	513	0.57	0.38	0.51	0.34	0.73	0.00	3.32

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 10  
 12:43 19JUN2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Baseline</b>								
First Meal	584	4.5	1.50	4.0	4.0	4.0	0.0	20.0
Second Meal	583	4.4	1.17	4.0	4.0	4.0	2.0	10.0
Third Meal	583	4.4	1.14	4.0	4.0	4.0	2.0	10.0
Total Daily Dose	584	13.3	3.53	12.0	12.0	12.0	4.0	34.0
<b>Week 0 (Visit 6)</b>								
First Meal	456	4.1	0.63	4.0	4.0	4.0	2.0	10.0
Second Meal	487	4.1	0.79	4.0	4.0	4.0	2.0	10.0
Third Meal	488	4.1	0.72	4.0	4.0	4.0	2.0	10.0
Total Daily Dose	493	11.9	2.31	12.0	12.0	12.0	4.0	30.0
<b>Week 1 (Visit 7)</b>								
First Meal	576	5.9	1.90	6.0	4.0	7.0	0.0	20.0
Second Meal	576	6.1	1.77	6.0	4.0	8.0	0.0	16.0
Third Meal	576	6.1	1.76	6.0	4.0	8.0	0.0	14.0
Total Daily Dose	577	18.0	5.18	18.0	14.0	22.0	0.0	46.0
<b>Week 2 (Visit 8)</b>								
First Meal	567	8.3	3.11	8.0	6.0	10.0	0.0	28.0
Second Meal	566	8.8	2.83	9.0	7.0	10.0	2.0	28.0
Third Meal	565	8.8	2.77	10.0	7.0	10.0	2.0	28.0
Total Daily Dose	567	25.9	8.26	26.0	20.0	30.0	6.0	84.0

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 10  
 12:43 19JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 3 (Visit 9)</b>								
First Meal	562	10.7	4.96	10.0	8.0	14.0	0.0	70.0
Second Meal	558	11.6	4.65	12.0	8.0	14.0	2.0	70.0
Third Meal	559	11.5	4.62	12.0	8.0	14.0	0.0	70.0
Total Daily Dose	562	33.6	13.70	34.0	24.0	42.0	7.0	210.0
<b>Week 4 (Visit 10)</b>								
First Meal	560	12.5	5.15	12.0	8.0	16.0	0.0	36.0
Second Meal	560	13.5	5.01	14.0	10.0	18.0	0.0	34.0
Third Meal	558	13.5	4.99	14.0	10.0	18.0	0.0	36.0
Total Daily Dose	560	39.4	14.43	40.0	29.5	50.0	0.0	106.0
<b>Week 5 (Visit 11)</b>								
First Meal	555	14.7	11.03	14.0	10.0	20.0	0.0	224.0
Second Meal	552	15.6	5.84	16.0	10.5	20.0	0.0	42.0
Third Meal	553	15.5	6.01	16.0	11.0	20.0	0.0	42.0
Total Daily Dose	555	45.7	19.69	46.0	32.0	60.0	0.0	269.0
<b>Week 6 (Visit 12)</b>								
First Meal	562	15.6	7.20	16.0	10.0	21.0	0.0	48.0
Second Meal	560	17.3	6.93	18.0	12.0	22.0	0.0	48.0
Third Meal	560	17.2	7.06	18.0	12.0	23.0	0.0	48.0
Total Daily Dose	563	49.9	20.15	50.0	33.0	66.0	0.0	144.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 10  
 12:43 19JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 7 (Visit 13)</b>								
First Meal	554	16.9	8.35	16.0	10.0	23.0	0.0	56.0
Second Meal	551	18.9	7.87	20.0	12.0	26.0	0.0	50.0
Third Meal	553	18.8	8.08	20.0	12.0	26.0	0.0	50.0
Total Daily Dose	555	54.4	23.06	54.0	36.0	72.0	0.0	150.0
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
First Meal	560	17.8	8.95	17.0	10.0	24.0	0.0	46.0
Second Meal	556	20.1	8.79	20.0	14.0	28.0	0.0	47.0
Third Meal	557	20.0	9.00	20.0	13.0	28.0	0.0	52.0
Total Daily Dose	560	57.6	25.36	55.0	36.0	76.0	0.0	145.0
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
First Meal	556	19.4	10.47	18.0	11.0	26.0	0.0	50.0
Second Meal	554	22.3	10.57	21.0	14.0	31.0	0.0	50.0
Third Meal	552	21.8	10.90	20.0	13.0	30.0	0.0	54.0
Total Daily Dose	556	63.2	30.35	60.0	40.0	86.0	0.0	150.0
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
First Meal	548	20.6	11.99	19.0	12.0	28.0	0.0	54.0
Second Meal	547	23.9	12.40	22.0	14.0	33.0	0.0	54.0
Third Meal	548	23.3	12.65	22.0	14.0	32.0	0.0	54.0
Total Daily Dose	549	67.7	35.19	61.0	40.0	92.0	0.0	160.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.rtf



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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 10  
 12:43 19JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 14 (Visit 17)</b>								
First Meal	542	21.5	13.49	19.0	11.0	29.0	0.0	70.0
Second Meal	542	25.2	14.23	22.0	14.0	34.0	0.0	70.0
Third Meal	543	24.6	14.37	22.0	14.0	34.0	0.0	70.0
Total Daily Dose	543	71.1	40.09	62.0	39.0	96.0	0.0	210.0
<b>Week 16 (Visit 18)</b>								
First Meal	541	22.2	14.78	20.0	11.0	30.0	0.0	75.0
Second Meal	541	26.3	15.79	22.0	14.0	36.0	0.0	70.0
Third Meal	542	25.7	17.12	22.0	13.0	36.0	0.0	188.0
Total Daily Dose	542	74.1	44.89	64.0	40.0	103.0	0.0	322.0
<b>Week 20 (Visit 19)</b>								
First Meal	541	23.4	16.59	20.0	11.0	31.0	0.0	80.0
Second Meal	540	27.8	18.69	22.0	14.0	38.0	0.0	84.0
Third Meal	536	26.7	18.16	22.0	14.0	37.5	0.0	84.0
Total Daily Dose	541	77.7	50.74	64.0	40.0	104.0	0.0	248.0
<b>Week 24 (Visit 20)</b>								
First Meal	528	24.9	19.29	20.0	11.0	30.0	0.0	100.0
Second Meal	526	29.7	21.59	23.0	15.0	38.0	0.0	98.0
Third Meal	525	28.4	20.95	22.0	14.0	38.0	0.0	100.0
Total Daily Dose	529	82.5	58.96	66.0	42.0	104.0	0.0	294.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 10  
 12:43 19JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 32 (Visit 21)								
First Meal	524	25.9	22.05	20.0	12.0	31.0	0.0	118.0
Second Meal	524	31.4	25.84	23.0	14.5	39.0	0.0	128.0
Third Meal	523	30.0	24.98	22.0	14.0	38.0	0.0	128.0
Total Daily Dose	525	87.0	69.34	67.0	42.0	109.0	0.0	368.0
Week 40 (Visit 22)								
First Meal	513	26.8	24.95	20.0	11.0	32.0	0.0	150.0
Second Meal	513	32.6	29.74	22.0	14.0	38.0	0.0	158.0
Third Meal	512	31.3	28.69	22.0	14.0	40.0	0.0	158.0
Total Daily Dose	514	90.5	79.56	66.0	40.0	110.0	0.0	460.0
Week 52 (Visit 23)								
First Meal	502	28.3	30.57	20.0	11.0	32.0	0.0	200.0
Second Meal	503	34.3	36.94	22.0	14.0	38.0	0.0	204.0
Third Meal	501	32.7	35.20	22.0	13.0	39.0	0.0	206.0
Total Daily Dose	506	94.6	98.76	61.5	40.0	108.0	0.0	610.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 10  
 12:43 19JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Baseline</b>								
First Meal	584	0.05	0.020	0.05	0.04	0.06	0.00	0.21
Second Meal	583	0.05	0.017	0.05	0.04	0.06	0.02	0.15
Third Meal	583	0.05	0.017	0.05	0.04	0.06	0.02	0.15
Total Daily Dose	584	0.15	0.051	0.14	0.12	0.17	0.05	0.45
<b>Week 0 (Visit 6)</b>								
First Meal	456	0.05	0.012	0.05	0.04	0.05	0.02	0.15
Second Meal	487	0.05	0.013	0.05	0.04	0.05	0.02	0.15
Third Meal	488	0.05	0.013	0.05	0.04	0.05	0.02	0.15
Total Daily Dose	493	0.14	0.039	0.13	0.11	0.16	0.03	0.45
<b>Week 1 (Visit 7)</b>								
First Meal	576	0.07	0.025	0.06	0.05	0.08	0.00	0.21
Second Meal	576	0.07	0.024	0.07	0.05	0.08	0.00	0.21
Third Meal	576	0.07	0.025	0.07	0.05	0.08	0.00	0.21
Total Daily Dose	577	0.21	0.071	0.20	0.16	0.25	0.00	0.62
<b>Week 2 (Visit 8)</b>								
First Meal	567	0.09	0.039	0.09	0.07	0.12	0.00	0.33
Second Meal	566	0.10	0.038	0.10	0.07	0.12	0.02	0.33
Third Meal	565	0.10	0.036	0.10	0.08	0.12	0.02	0.33
Total Daily Dose	567	0.30	0.108	0.29	0.22	0.36	0.05	1.00

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 10  
 12:43 19JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 3 (Visit 9)</b>								
First Meal	562	0.12	0.056	0.12	0.09	0.15	0.00	0.61
Second Meal	558	0.13	0.055	0.13	0.10	0.16	0.02	0.61
Third Meal	559	0.13	0.054	0.13	0.10	0.16	0.00	0.61
Total Daily Dose	562	0.38	0.159	0.37	0.28	0.47	0.07	1.84
<b>Week 4 (Visit 10)</b>								
First Meal	560	0.14	0.062	0.14	0.10	0.18	0.00	0.41
Second Meal	560	0.15	0.062	0.15	0.11	0.19	0.00	0.38
Third Meal	558	0.15	0.060	0.15	0.11	0.19	0.00	0.41
Total Daily Dose	560	0.44	0.176	0.44	0.32	0.56	0.00	1.19
<b>Week 5 (Visit 11)</b>								
First Meal	555	0.17	0.132	0.16	0.11	0.21	0.00	2.67
Second Meal	552	0.18	0.072	0.17	0.12	0.22	0.00	0.47
Third Meal	553	0.17	0.072	0.17	0.12	0.22	0.00	0.47
Total Daily Dose	555	0.51	0.238	0.51	0.35	0.64	0.00	3.21
<b>Week 6 (Visit 12)</b>								
First Meal	562	0.18	0.086	0.17	0.12	0.23	0.00	0.54
Second Meal	560	0.19	0.085	0.19	0.13	0.25	0.00	0.54
Third Meal	560	0.19	0.084	0.20	0.13	0.25	0.00	0.54
Total Daily Dose	563	0.56	0.242	0.56	0.38	0.71	0.00	1.62

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 10  
 12:43 19JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 7 (Visit 13)</b>								
First Meal	554	0.19	0.100	0.18	0.12	0.25	0.00	0.77
Second Meal	551	0.21	0.096	0.21	0.14	0.28	0.00	0.59
Third Meal	553	0.21	0.094	0.21	0.14	0.27	0.00	0.56
Total Daily Dose	555	0.61	0.275	0.59	0.40	0.78	0.00	1.69
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
First Meal	560	0.20	0.103	0.19	0.12	0.26	0.00	0.62
Second Meal	556	0.22	0.102	0.22	0.14	0.30	0.00	0.57
Third Meal	557	0.22	0.102	0.22	0.14	0.29	0.00	0.57
Total Daily Dose	560	0.64	0.291	0.60	0.41	0.85	0.00	1.69
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
First Meal	556	0.21	0.119	0.20	0.12	0.29	0.00	0.70
Second Meal	554	0.25	0.122	0.23	0.15	0.32	0.00	0.67
Third Meal	552	0.24	0.121	0.23	0.15	0.32	0.00	0.70
Total Daily Dose	556	0.70	0.342	0.66	0.44	0.93	0.00	1.99
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
First Meal	548	0.23	0.134	0.20	0.13	0.30	0.00	0.85
Second Meal	547	0.26	0.141	0.24	0.16	0.35	0.00	0.82
Third Meal	548	0.25	0.139	0.24	0.15	0.34	0.00	0.82
Total Daily Dose	549	0.74	0.392	0.68	0.43	0.98	0.00	2.41

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 10  
 12:43 19JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 14 (Visit 17)								
First Meal	542	0.23	0.149	0.20	0.13	0.31	0.00	0.95
Second Meal	542	0.28	0.160	0.24	0.16	0.37	0.00	0.95
Third Meal	543	0.27	0.157	0.25	0.15	0.36	0.00	0.94
Total Daily Dose	543	0.78	0.442	0.69	0.45	1.04	0.00	2.79
Week 16 (Visit 18)								
First Meal	541	0.24	0.164	0.21	0.12	0.32	0.00	1.03
Second Meal	541	0.29	0.176	0.25	0.16	0.39	0.00	1.06
Third Meal	542	0.28	0.174	0.24	0.15	0.37	0.00	1.19
Total Daily Dose	542	0.80	0.485	0.70	0.44	1.06	0.00	3.09
Week 20 (Visit 19)								
First Meal	541	0.25	0.183	0.20	0.13	0.33	0.00	1.29
Second Meal	540	0.30	0.206	0.24	0.16	0.40	0.00	1.36
Third Meal	536	0.29	0.199	0.24	0.15	0.39	0.00	1.29
Total Daily Dose	541	0.84	0.557	0.70	0.45	1.11	0.00	3.93
Week 24 (Visit 20)								
First Meal	528	0.27	0.214	0.21	0.13	0.32	0.00	1.58
Second Meal	526	0.32	0.238	0.25	0.16	0.41	0.00	1.65
Third Meal	525	0.30	0.230	0.24	0.15	0.38	0.00	1.58
Total Daily Dose	529	0.89	0.648	0.71	0.45	1.11	0.00	4.81

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 10  
 12:43 19JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 32 (Visit 21)								
First Meal	524	0.28	0.253	0.21	0.13	0.33	0.00	2.11
Second Meal	524	0.34	0.290	0.24	0.16	0.42	0.00	2.19
Third Meal	523	0.32	0.278	0.25	0.15	0.40	0.00	2.11
Total Daily Dose	525	0.93	0.781	0.72	0.46	1.13	0.00	6.42
Week 40 (Visit 22)								
First Meal	513	0.29	0.294	0.20	0.13	0.33	0.00	2.32
Second Meal	513	0.35	0.338	0.24	0.16	0.42	0.00	2.39
Third Meal	512	0.33	0.324	0.24	0.15	0.40	0.00	2.39
Total Daily Dose	514	0.97	0.914	0.70	0.45	1.12	0.00	6.95
Week 52 (Visit 23)								
First Meal	502	0.31	0.369	0.20	0.12	0.33	0.00	2.80
Second Meal	503	0.37	0.430	0.24	0.15	0.40	0.00	3.12
Third Meal	501	0.35	0.407	0.23	0.14	0.40	0.00	3.06
Total Daily Dose	506	1.02	1.162	0.67	0.43	1.13	0.00	8.99

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_noncvd.rtf

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

### Anhang 4-G.1.2: Übersicht der verabreichten Notfalltherapien

Summary of Rescue Therapy for Severe Persistent Hyperglycemia  
 By Decreasing Frequency  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 2  
 14:58 03AUG2023  
 PDPM

Preferred Term	TZP 5mg (N=198)		TZP 10mg (N=193)		TZP 15mg (N=193)		TZP ALL (N=584)		Lispro (N=584)		Total (N=1168)		p-values Overall*a
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Subjects with >= 1 Rescue Therapy for Severe Persistent Hyperglycemia	1	(0.5)	1	(0.5)	0		2	(0.3)	13	(2.2)	15	(1.3)	0.051
ATC Level 4 SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITORS	1	(0.5)	1	(0.5)	0		2	(0.3)	13	(2.2)	15	(1.3)	0.051
EMPAGLIFLOZIN	1	(0.5)	0		0		1	(0.2)	12	(2.1)	13	(1.1)	0.023
DAPAGLIFLOZIN	0		1	(0.5)	0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0.581
ATC Level 4 INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING	0		1	(0.5)	0		1	(0.2)	0		1	(0.1)	0.330
INSULIN LISPRO	0		1	(0.5)	0		1	(0.2)	0		1	(0.1)	0.330
ATC Level 4 SULFONYLUREAS	1	(0.5)	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.1)	0.500
GLICLAZIDE	1	(0.5)	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.1)	0.500

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects who received medication; ATC = Anatomic Therapeutic Chemical; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

\*a - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test.

WHODrug Version SEP22B3.

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects who received medication; ATC = Anatomic therapeutic chem History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/programs/stat/tf1/smcml4 noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/output/shared/smcml4 noncvd.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/data/analysis/shared/cvd



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

Summary of Rescue Therapy for Severe Persistent Hyperglycemia  
 By Decreasing Frequency  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 14:58 03AUG2023  
 PDPM

Preferred Term	TZP 5mg (N=198)		TZP 10mg (N=193)		TZP 15mg (N=193)		TZP ALL (N=584)		Lispro (N=584)		Total (N=1168)		p-values Overall*a
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
ATC Level 4 THIAZOLIDINEDIONES	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)	>.999
PIOGLITAZONE	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)	>.999

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects who received medication; ATC = Anatomic Therapeutic Chemical; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

\*a - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test.

WHODrug Version SEP22B3.

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects who received medication; ATC = Anatomic therapeutic chem  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/programs/stat/tfl/smcml4 noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/output/shared/smcml4 noncvd.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/data/analysis/shared/cvd

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

**Anhang 4-G.2: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

**Anhang 4-G.2.1: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC**

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 7  
 13:17 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC						
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Blood and lymphatic system disorders						
Overall						
	12/584 (2.05)	TZP_ALL	15/584 (2.57)	1.250 [0.590, 2.647] 0.6977	1.257 [0.583, 2.708] 0.6977	0.005 [-0.012, 0.022] 0.6977
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Cardiac disorders						
Overall						
	25/584 (4.28)	TZP_ALL	16/584 (2.74)	0.640 [0.345, 1.186] 0.2029	0.630 [0.333, 1.192] 0.2029	-0.015 [-0.037, 0.006] 0.2029
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Eye disorders						
Overall						

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

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 7  
 13:17 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC	17/584 (2.91)	TZP_ALL	12/584 (2.05)	0.706 [0.340, 1.465] 0.4525	0.700 [0.331, 1.478] 0.4525	-0.009 [-0.026, 0.009] 0.4525
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Gastrointestinal disorders						
Overall						
	51/584 (8.73)	TZP_ALL	260/584 (44.52)	5.098 [3.863, 6.728] <.0001	8.387 [6.027, 11.670] <.0001	0.358 [0.312, 0.404] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC General disorders and administration site conditions						
Overall						
	37/584 (6.34)	TZP_ALL	48/584 (8.22)	1.297 [0.858, 1.961] 0.2599	1.324 [0.848, 2.066] 0.2599	0.019 [-0.011, 0.049] 0.2599
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Hepatobiliary disorders						

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

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 7  
 13:17 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC						
Overall						
	10/584 (1.71)	TZP_ALL	15/584 (2.57)	1.500 [0.679, 3.311] 0.4193	1.513 [0.674, 3.396] 0.4193	0.009 [-0.008, 0.025] 0.4193
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Infections and infestations						
Overall						
	161/584 (27.57)	TZP_ALL	136/584 (23.29)	0.845 [0.693, 1.029] 0.1067	0.798 [0.612, 1.039] 0.1067	-0.043 [-0.093, 0.007] 0.1067
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Injury, poisoning and procedural complications						
Overall						
	28/584 (4.79)	TZP_ALL	29/584 (4.97)	1.036 [0.624, 1.719] >.9999	1.038 [0.609, 1.767] >.9999	0.002 [-0.023, 0.026] >.9999

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

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 7  
 13:17 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC						
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Investigations						
Overall						
	30/584 (5.14)	TZP_ALL	51/584 (8.73)	1.700 [1.099, 2.629] 0.0207	1.767 [1.108, 2.817] 0.0207	0.036 [0.007, 0.065] 0.0207
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders						
Overall						
	69/584 (11.82)	TZP_ALL	105/584 (17.98)	1.522 [1.149, 2.016] 0.0039	1.636 [1.178, 2.272] 0.0039	0.062 [0.021, 0.102] 0.0039
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Overall						

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

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 7  
 13:17 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC	62/584 (10.62)	TZP_ALL	50/584 (8.56)	0.806 [0.566, 1.150] 0.2743	0.788 [0.533, 1.166] 0.2743	-0.021 [-0.054, 0.013] 0.2743
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Nervous system disorders						
Overall						
	60/584 (10.27)	TZP_ALL	60/584 (10.27)	1.000 [0.713, 1.403] >.9999	1.000 [0.685, 1.459] >.9999	0.000 [-0.035, 0.035] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Psychiatric disorders						
Overall						
	19/584 (3.25)	TZP_ALL	23/584 (3.94)	1.211 [0.667, 2.198] 0.6378	1.219 [0.657, 2.263] 0.6378	0.007 [-0.015, 0.028] 0.6378
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Renal and urinary disorders						

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

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 7  
 13:17 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC						
Overall						
	37/584 (6.34)	TZP_ALL	34/584 (5.82)	0.919 [0.585, 1.443] 0.8067	0.914 [0.565, 1.478] 0.8067	-0.005 [-0.033, 0.022] 0.8067
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Overall						
	17/584 (2.91)	TZP_ALL	17/584 (2.91)	1.000 [0.516, 1.939] >.9999	1.000 [0.505, 1.978] >.9999	0.000 [-0.019, 0.019] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Skin and subcutaneous tissue disorders						
Overall						
	11/584 (1.88)	TZP_ALL	33/584 (5.65)	3.000 [1.531, 5.878] 0.0010	3.120 [1.561, 6.234] 0.0010	0.038 [0.016, 0.059] 0.0010

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

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 7  
 13:17 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Surgical and medical procedures						
Overall						
	15/584 (2.57)	TZP_ALL	13/584 (2.23)	0.867 [0.416, 1.805] 0.8487	0.864 [0.407, 1.831] 0.8487	-0.003 [-0.021, 0.014] 0.8487
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Vascular disorders						
Overall						
	20/584 (3.42)	TZP_ALL	26/584 (4.45)	1.300 [0.734, 2.302] 0.4523	1.314 [0.725, 2.381] 0.4523	0.010 [-0.012, 0.033] 0.4523

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_noncvd.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_noncvd.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-G.2.2: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT**

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
				RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)			
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal distension						
Overall						
	1/584 (0.17)	TZP_ALL	15/584 (2.57)	15.000 [1.988, 113.187] 0.0005	15.369 [2.023, 116.733] 0.0005	0.024 [0.011, 0.037] 0.0005
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain						
Overall						
	1/584 (0.17)	TZP_ALL	21/584 (3.60)	21.000 [2.834, 155.606] <.0001	21.746 [2.915, 162.204] <.0001	0.034 [0.019, 0.050] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain upper						
Overall						

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	2/584 (0.34)	TZP_ALL	19/584 (3.25)	9.500 [2.223, 40.601] 0.0002	9.786 [2.269, 42.205] 0.0002	0.029 [0.014, 0.044] 0.0002
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Alopecia						
Overall						
	0/584 (0.00)	TZP_ALL	10/584 (1.71)	21.000 [1.233, 357.538] 0.0019	21.366 [1.249, 365.458] 0.0019	0.017 [0.007, 0.028] 0.0019
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Anaemia						
Overall						
	9/584 (1.54)	TZP_ALL	10/584 (1.71)	1.111 [0.455, 2.714] >.9999	1.113 [0.449, 2.759] >.9999	0.002 [-0.013, 0.016] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Arthralgia						

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
Overall						
	23/584 (3.94)	TZP_ALL	8/584 (1.37)	0.348 [0.157, 0.771] 0.0097	0.339 [0.150, 0.764] 0.0097	-0.026 [-0.044, -0.007] 0.0097
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Asthenia						
Overall						
	3/584 (0.51)	TZP_ALL	10/584 (1.71)	3.333 [0.922, 12.050] 0.0905	3.374 [0.924, 12.323] 0.0905	0.012 [0.000, 0.024] 0.0905
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Back pain						
Overall						
	14/584 (2.40)	TZP_ALL	15/584 (2.57)	1.071 [0.522, 2.200] >.9999	1.073 [0.513, 2.244] >.9999	0.002 [-0.016, 0.020] >.9999

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT COVID-19						
Overall						
	65/584 (11.13)	TZP_ALL	62/584 (10.62)	0.954 [0.687, 1.325] 0.8510	0.948 [0.656, 1.371] 0.8510	-0.005 [-0.041, 0.031] 0.8510
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Constipation						
Overall						
	1/584 (0.17)	TZP_ALL	26/584 (4.45)	26.000 [3.540, 190.967] <.0001	27.165 [3.674, 200.857] <.0001	0.043 [0.026, 0.060] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Decreased appetite						
Overall						

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	1/584 (0.17)	TZP_ALL	77/584 (13.18)	77.000 [10.746, 551.763] <.0001	88.542 [12.271, 638.881] <.0001	0.130 [0.102, 0.158] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea						
Overall						
	15/584 (2.57)	TZP_ALL	80/584 (13.70)	5.333 [3.110, 9.147] <.0001	6.021 [3.424, 10.587] <.0001	0.111 [0.081, 0.142] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dizziness						
Overall						
	7/584 (1.20)	TZP_ALL	21/584 (3.60)	3.000 [1.285, 7.003] 0.0115	3.075 [1.297, 7.289] 0.0115	0.024 [0.006, 0.041] 0.0115
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyslipidaemia						

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
Overall						
	13/584 (2.23)	TZP_ALL	7/584 (1.20)	0.538 [0.216, 1.340] 0.2590	0.533 [0.211, 1.345] 0.2590	-0.010 [-0.025, 0.005] 0.2590
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyspepsia						
Overall						
	4/584 (0.68)	TZP_ALL	57/584 (9.76)	14.250 [5.204, 39.018] <.0001	15.683 [5.652, 43.519] <.0001	0.091 [0.066, 0.116] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Eructation						
Overall						
	0/584 (0.00)	TZP_ALL	23/584 (3.94)	47.000 [2.862, 771.966] <.0001	48.925 [2.965, 807.405] <.0001	0.039 [0.024, 0.055] <.0001

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Flatulence						
Overall						
	1/584 (0.17)	TZP_ALL	22/584 (3.77)	22.000 [2.975, 162.678] <.0001	22.822 [3.066, 169.879] <.0001	0.036 [0.020, 0.052] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastritis						
Overall						
	3/584 (0.51)	TZP_ALL	11/584 (1.88)	3.667 [1.028, 13.075] 0.0559	3.718 [1.032, 13.396] 0.0559	0.014 [0.001, 0.026] 0.0559
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastroesophageal reflux disease						
Overall						

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	4/584 (0.68)	TZP_ALL	14/584 (2.40)	3.500 [1.159, 10.570] 0.0296	3.561 [1.165, 10.885] 0.0296	0.017 [0.003, 0.031] 0.0296
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Headache						
Overall						
	14/584 (2.40)	TZP_ALL	13/584 (2.23)	0.929 [0.440, 1.958] >.9999	0.927 [0.432, 1.990] >.9999	-0.002 [-0.019, 0.016] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hyperglycaemia						
Overall						
	15/584 (2.57)	TZP_ALL	6/584 (1.03)	0.400 [0.156, 1.024] 0.0757	0.394 [0.152, 1.022] 0.0757	-0.015 [-0.031, 0.000] 0.0757
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypertension						



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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
Overall						
	16/584 (2.74)	TZP_ALL	13/584 (2.23)	0.813 [0.394, 1.674] 0.7075	0.808 [0.385, 1.696] 0.7075	-0.005 [-0.023, 0.013] 0.7075
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypoglycaemia						
Overall						
	25/584 (4.28)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	0.120 [0.036, 0.395] <.0001	0.115 [0.035, 0.385] <.0001	-0.038 [-0.055, -0.020] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Influenza						
Overall						
	11/584 (1.88)	TZP_ALL	16/584 (2.74)	1.455 [0.681, 3.107] 0.4367	1.467 [0.675, 3.189] 0.4367	0.009 [-0.009, 0.026] 0.4367

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Lipase increased						
Overall						
	6/584 (1.03)	TZP_ALL	16/584 (2.74)	2.667 [1.051, 6.767] 0.0503	2.714 [1.054, 6.984] 0.0503	0.017 [0.002, 0.033] 0.0503
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Microalbuminuria						
Overall						
	13/584 (2.23)	TZP_ALL	6/584 (1.03)	0.462 [0.177, 1.206] 0.1636	0.456 [0.172, 1.208] 0.1636	-0.012 [-0.026, 0.003] 0.1636
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nasopharyngitis						
Overall						

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	13/584 (2.23)	TZP_ALL	8/584 (1.37)	0.615 [0.257, 1.474] 0.3789	0.610 [0.251, 1.483] 0.3789	-0.009 [-0.024, 0.007] 0.3789
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea						
Overall						
	7/584 (1.20)	TZP_ALL	124/584 (21.23)	17.714 [8.345, 37.604] <.0001	22.220 [10.276, 48.048] <.0001	0.200 [0.166, 0.235] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Oedema peripheral						
Overall						
	13/584 (2.23)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	0.231 [0.066, 0.806] 0.0204	0.227 [0.064, 0.800] 0.0204	-0.017 [-0.030, -0.004] 0.0204
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Pain in extremity						

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
Overall						
	11/584 (1.88)	TZP_ALL	11/584 (1.88)	1.000 [0.437, 2.288] >.9999	1.000 [0.430, 2.325] >.9999	0.000 [-0.016, 0.016] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Urinary tract infection						
Overall						
	20/584 (3.42)	TZP_ALL	19/584 (3.25)	0.950 [0.512, 1.761] >.9999	0.948 [0.501, 1.796] >.9999	-0.002 [-0.022, 0.019] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Vomiting						
Overall						
	4/584 (0.68)	TZP_ALL	59/584 (10.10)	14.750 [5.393, 40.342] <.0001	16.295 [5.879, 45.168] <.0001	0.094 [0.069, 0.120] <.0001

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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 13  
 5:10 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Weight decreased						
Overall						
	0/584 (0.00)	TZP_ALL	16/584 (2.74)	33.000 [1.984, 548.760] <.0001	33.929 [2.031, 566.866] <.0001	0.027 [0.014, 0.041] <.0001

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.2.3: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC**

TEAEs graded as severe by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:33 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
				RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)			
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC Gastrointestinal disorders						
Overall						
	2/584 (0.34)	TZP_ALL	18/584 (3.08)	9.000 [2.098, 38.613] 0.0004	9.254 [2.138, 40.067] 0.0004	0.027 [0.013, 0.042] 0.0004
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC Metabolism and nutrition disorders						
Overall						
	22/584 (3.77)	TZP_ALL	14/584 (2.40)	0.636 [0.329, 1.231] 0.2356	0.627 [0.318, 1.239] 0.2356	-0.014 [-0.034, 0.006] 0.2356

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval;; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-G.2.4: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT**

TEAEs graded as severe by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 12:29 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
				RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by PT	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)			
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by PT Decreased appetite						
Overall						
	0/584 (0.00)	TZP_ALL	10/584 (1.71)	21.000 [1.233, 357.538] 0.0019	21.366 [1.249, 365.458] 0.0019	0.017 [0.007, 0.028] 0.0019
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by PT Hypoglycaemia						
Overall						
	22/584 (3.77)	TZP_ALL	2/584 (0.34)	0.091 [0.021, 0.385] <.0001	0.088 [0.021, 0.375] <.0001	-0.034 [-0.050, -0.018] <.0001

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

**Anhang 4-G.2.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC**

SAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:18 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAEs by SOC Infections and infestations						
Overall						
	11/584 (1.88)	TZP_ALL	10/584 (1.71)	0.909 [0.389, 2.124] >.9999	0.908 [0.382, 2.154] >.9999	-0.002 [-0.017, 0.014] >.9999
I8F-MC-GPHD SAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders						
Overall						
	24/584 (4.11)	TZP_ALL	4/584 (0.68)	0.167 [0.058, 0.477] 0.0002	0.161 [0.055, 0.467] 0.0002	-0.034 [-0.052, -0.017] 0.0002

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm\_noncvd.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

---

**Anhang 4-G.2.6: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT**

SAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 12:30 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Comparison vs Lispro				
		Tirzepatide arms	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAEs by PT	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)				
I8F-MC-GPHD SAEs by PT Hypoglycaemia						
Overall						
	24/584 (4.11)	TZP_ALL 3/584 (0.51)	0.125 [0.038, 0.413] <.0001	0.120 [0.036, 0.402] <.0001	-0.036 [-0.053, -0.019] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm\_noncvd.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm\_noncvd.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

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

**Anhang 4-G.2.7: UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT**

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 10  
 10:49 16JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=198)		TZP 10mg (N=193)		TZP 15mg (N=193)		TZP ALL (N=584)		Lispro (N=584)		Total (N=1168)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with >=1 AE	6	(3.0)	7	(3.6)	20	(10.4)	33	(5.7)	16	(2.7)	49	(4.2)
Gastrointestinal disorders	3	(1.5)	4	(2.1)	13	(6.7)	20	(3.4)	0		20	(1.7)
Nausea	2	(1.0)	1	(0.5)	6	(3.1)	9	(1.5)	0		9	(0.8)
Vomiting	0		0		5	(2.6)	5	(0.9)	0		5	(0.4)
Dyspepsia	0		1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)	0		2	(0.2)
Gastritis	0		1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)	0		2	(0.2)
Diarrhoea	1	(0.5)	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.1)
Gastroesophageal reflux disease	0		1	(0.5)	0		1	(0.2)	0		1	(0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0		0		0		0		5	(0.9)	5	(0.4)
Lung neoplasm malignant	0		0		0		0		2	(0.3)	2	(0.2)
Breast cancer	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Glioblastoma	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Oral neoplasm	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 10  
 10:49 16JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	p-values			
	Pairwise*a			
	TZP 5mg vs. Lispro	TZP 10mg vs. Lispro	TZP 15mg vs. Lispro	TZP ALL vs. Lispro
Subjects with >=1 AE	0.806	0.624	<.001	0.019
Gastrointestinal disorders	0.016	0.004	<.001	<.001
Nausea	0.064	0.248	<.001	0.004
Vomiting	-	-	<.001	0.062
Dyspepsia	-	0.248	0.248	0.500
Gastritis	-	0.248	0.248	0.500
Diarrhoea	0.253	-	-	>.999
Gastrooesophageal reflux disease	-	0.248	-	>.999
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0.338	0.340	0.340	0.062
Lung neoplasm malignant	>.999	>.999	>.999	0.500
Breast cancer	>.999	>.999	>.999	>.999
Glioblastoma	>.999	>.999	>.999	>.999
Oral neoplasm	>.999	>.999	>.999	>.999

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 10  
 10:49 16JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=198)		TZP 10mg (N=193)		TZP 15mg (N=193)		TZP_ALL (N=584)		Lispro (N=584)		Total (N=1168)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	2	(1.0)	0		1	(0.5)	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
Death	1	(0.5)	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Asthenia	1	(0.5)	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.1)
Fatigue	0		0		1	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Infections and infestations	0		0		0		0		4	(0.7)	4	(0.3)
COVID-19	0		0		0		0		3	(0.5)	3	(0.3)
COVID-19 pneumonia	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Investigations	0		0		2	(1.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
Pancreatic enzymes increased	0		0		1	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Weight decreased	0		0		1	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Weight increased	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Metabolism and nutrition disorders	0		2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)	0		3	(0.3)
Decreased appetite	0		1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)	0		2	(0.2)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 10  
 10:49 16JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=198)		TZP 10mg (N=193)		TZP 15mg (N=193)		TZP_ALL (N=584)		Lispro (N=584)		Total (N=1168)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Food intolerance	0		1	(0.5)	0		1	(0.2)	0		1	(0.1)
Cardiac disorders	0		0		1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Acute coronary syndrome	0		0		1	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not  
 calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for  
 unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid  
 revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 10  
 10:49 16JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	p-values			
	Pairwise*a			
	TZP 5mg vs. Lispro	TZP 10mg vs. Lispro	TZP 15mg vs. Lispro	TZP ALL vs. Lispro
General disorders and administration site conditions	0.160	>.999	0.435	0.624
Death	0.443	>.999	>.999	>.999
Asthenia	0.253	-	-	>.999
Fatigue	-	-	0.248	>.999
Infections and infestations	0.577	0.577	0.577	0.124
COVID-19	0.575	>.999	>.999	0.249
COVID-19 pneumonia	>.999	>.999	>.999	>.999
Investigations	>.999	>.999	0.154	>.999
Pancreatic enzymes increased	-	-	0.248	>.999
Weight decreased	-	-	0.248	>.999
Weight increased	>.999	>.999	>.999	>.999
Metabolism and nutrition disorders	-	0.061	0.248	0.249
Decreased appetite	-	0.248	0.248	0.500
Food intolerance	-	0.248	-	>.999
Cardiac disorders	>.999	>.999	0.435	>.999
Acute coronary syndrome	-	-	0.248	>.999

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 10  
 10:49 16JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=198)		TZP 10mg (N=193)		TZP 15mg (N=193)		TZP_ALL (N=584)		Lispro (N=584)		Total (N=1168)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Myocardial infarction	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.5)	0		0		1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Skull fracture	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Spinal fracture	1	(0.5)	0		0		1	(0.2)	0		1	(0.1)
Endocrine disorders	0		0		1	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0		0		1	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Back pain	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Nervous system disorders	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Ischaemic stroke	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 10  
 10:49 16JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=198)		TZP 10mg (N=193)		TZP 15mg (N=193)		TZP_ALL (N=584)		Lispro (N=584)		Total (N=1168)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	0		0		1	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Nervousness	0		0		1	(0.5)	1	(0.2)	0		1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/smaeall\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 10  
 10:49 16JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	p-values			
	Pairwise*a			
	TZP 5mg vs. Lispro	TZP 10mg vs. Lispro	TZP 15mg vs. Lispro	TZP ALL vs. Lispro
Myocardial infarction	>.999	>.999	>.999	>.999
Injury, poisoning and procedural complications	0.443	>.999	>.999	>.999
Skull fracture	>.999	>.999	>.999	>.999
Spinal fracture	0.253	-	-	>.999
Endocrine disorders	-	-	0.248	>.999
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	-	-	0.248	>.999
Musculoskeletal and connective tissue disorders	>.999	>.999	>.999	>.999
Back pain	>.999	>.999	>.999	>.999
Nervous system disorders	>.999	>.999	>.999	>.999
Ischaemic stroke	>.999	>.999	>.999	>.999
Psychiatric disorders	-	-	0.248	>.999
Nervousness	-	-	0.248	>.999

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 10  
 10:49 16JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=198)		TZP 10mg (N=193)		TZP 15mg (N=193)		TZP_ALL (N=584)		Lispro (N=584)		Total (N=1168)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Respiratory failure	0		0		0		0		1	(0.2)	1	(0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0		1	(0.5)	0		1	(0.2)	0		1	(0.1)
Alopecia	0		1	(0.5)	0		1	(0.2)	0		1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/smaeall\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 10  
 10:49 16JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	p-values			
	Pairwise*a			
	TZP 5mg vs. Lispro	TZP 10mg vs. Lispro	TZP 15mg vs. Lispro	TZP_ALL vs. Lispro
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	>.999	>.999	>.999	>.999
Respiratory failure	>.999	>.999	>.999	>.999
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	0.248	-	>.999
Alopecia	-	0.248	-	>.999

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.3: Angaben zu Patienten, die ihre Behandlung mit Insulin glargin beenden konnten**



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

Summary of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 12:49 15JUN2023

Timepoint	Category/Statistic	Weight (kg)	HbA1c (%)	FSG (mmol/L)	SMBG daily mean (mmol/L)
Visit of insulin glargine discontinuation	n	71	51	50	41
	Missing	10	30	31	40
	Mean	73.74	5.81	5.85	6.43
	Std. Dev.	18.85	0.58	1.14	0.93
	Median	72.50	5.90	5.80	6.31
	Min	43.3	4.6	3.2	4.9
	Max	116.8	7.5	8.9	8.7
Visit prior to insulin glargine discontinuation	n	77	63	63	40
	Missing	4	18	18	41
	Mean	75.41	5.82	5.64	6.27
	Std. Dev.	17.97	0.60	1.84	0.88
	Median	73.00	5.70	5.50	6.22
	Min	45.5	4.8	2.5	5.0
	Max	117.4	7.6	17.3	10.0

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose;  
 n = number of subjects in the specific category; Std.Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum;  
 CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-119-01002	TZP 5mg	Week 14 (Visit 17)		56.7		6.2
I8F-MC-GPHD-328-01773	TZP 5mg	Week 40 (Visit 22)	54	54.3	6.6	6.9
I8F-MC-GPHD-351-03291	TZP 5mg	Week 32 (Visit 21)	116.8	117.4		5.8
I8F-MC-GPHD-451-03113	TZP 5mg	Week 32 (Visit 21)	73.7	78.3		5.2
I8F-MC-GPHD-600-03015	TZP 5mg	Week 40 (Visit 22)	59	62.5	5.4	
I8F-MC-GPHD-603-01438	TZP 5mg	Week 14 (Visit 17)		107.9		4.8
I8F-MC-GPHD-607-02326	TZP 5mg	Week 40 (Visit 22)	82.7	86.3	5.3	
I8F-MC-GPHD-609-02987	TZP 5mg	Week 32 (Visit 21)	101	102		5.5
I8F-MC-GPHD-609-03183	TZP 5mg	Week 52 (Visit 23)	114	114	5.6	5
I8F-MC-GPHD-634-02794	TZP 5mg	Week 20 (Visit 19)		77.2		7
I8F-MC-GPHD-637-01676	TZP 5mg	Week 10 (Visit 15)	47		6.6	
I8F-MC-GPHD-637-01810	TZP 5mg	Week 20 (Visit 19)	71.1	72.1	6	6.1
I8F-MC-GPHD-652-02739	TZP 5mg	Week 40 (Visit 22)	47.1	48.4	5.9	5.5
I8F-MC-GPHD-652-03150	TZP 5mg	Week 32 (Visit 21)	81.3	85.1		6
I8F-MC-GPHD-654-03000	TZP 5mg	Week 32 (Visit 21)	75.2	75		5.6
I8F-MC-GPHD-100-02636	TZP 10mg	Week 52 (Visit 23)	82.7	81.6	5.7	6.1
I8F-MC-GPHD-126-01082	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	60.2	61.8	6.3	5.7
I8F-MC-GPHD-146-02331	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	67.5	68.2	5.9	
I8F-MC-GPHD-328-01640	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	88.9	92		6.1
I8F-MC-GPHD-353-01163	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	87.7	92.9		5.7
I8F-MC-GPHD-400-01647	TZP 10mg	Week 52 (Visit 23)	92.5	93.5	6.5	6.3
I8F-MC-GPHD-451-03108	TZP 10mg	Week 20 (Visit 19)	45.9	46.8	6.5	6.6

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/l\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/l\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-119-01002	TZP 5mg		5.88406	N	N		
I8F-MC-GPHD-328-01773	TZP 5mg	7.4	4.8	N	N	6.77857	7.52857
I8F-MC-GPHD-351-03291	TZP 5mg		6.7	N	N		6.11007
I8F-MC-GPHD-451-03113	TZP 5mg		5.2	N	N		5.47857
I8F-MC-GPHD-600-03015	TZP 5mg	6.77222		N	N	6.82377	
I8F-MC-GPHD-603-01438	TZP 5mg		5.82855	N	N		
I8F-MC-GPHD-607-02326	TZP 5mg	4.9959		N	N	5.78097	
I8F-MC-GPHD-609-02987	TZP 5mg		5.05141	N	N		5.66202
I8F-MC-GPHD-609-03183	TZP 5mg	5.05141	5.38447	N	N	5.82855	6.47485
I8F-MC-GPHD-634-02794	TZP 5mg		17.31912	N	N		
I8F-MC-GPHD-637-01676	TZP 5mg	6.99426		N	N		
I8F-MC-GPHD-637-01810	TZP 5mg	5.88406	5.10692	N	N		
I8F-MC-GPHD-652-02739	TZP 5mg	6.99426	2.99754	N	N	7.52161	6.03077
I8F-MC-GPHD-652-03150	TZP 5mg		4.60733	N	N		6.15765
I8F-MC-GPHD-654-03000	TZP 5mg		4.94039	N	N		5.43998
I8F-MC-GPHD-100-02636	TZP 10mg	6.60569	5.32896	N	N	6.24488	6.55811
I8F-MC-GPHD-126-01082	TZP 10mg	4.32978	2.49795	N	Y	6.57794	6.11007
I8F-MC-GPHD-146-02331	TZP 10mg	4.71835		N	N	6.80394	
I8F-MC-GPHD-328-01640	TZP 10mg		6	N	N		7.93571
I8F-MC-GPHD-353-01163	TZP 10mg		5.3	N	N		5.6303
I8F-MC-GPHD-400-01647	TZP 10mg	6.5	5.8	N	N	7.23216	6.74843
I8F-MC-GPHD-451-03108	TZP 10mg	5.9	5.9	N	N		

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 14  
 12:49 15JUN2023

---

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-475-01588	TZP 10mg	Week 52 (Visit 23)	83.9	91	6	5.9
I8F-MC-GPHD-601-01673	TZP 10mg	Week 52 (Visit 23)	106.9	113	6	5.9

---

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tf1/l\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/l\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-475-01588	TZP 10mg	6.5	3.6	N	N	6.7405	6.1061
I8F-MC-GPHD-601-01673	TZP 10mg	6.1061	5.60651	N	N	8.4851	6.40744

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-601-02992	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	83.2	87.1	5.5	
I8F-MC-GPHD-603-02060	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	62.3	63.9	6.5	
I8F-MC-GPHD-603-02590	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	83.6	82.7		5.5
I8F-MC-GPHD-607-01249	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	83.2	87.8		5.1
I8F-MC-GPHD-607-01930	TZP 10mg	Week 20 (Visit 19)	62.5	64.7	5.8	6.3
I8F-MC-GPHD-609-02528	TZP 10mg	Week 16 (Visit 18)	57		4.8	
I8F-MC-GPHD-609-02747	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	93.9	97.2	5.5	5.1
I8F-MC-GPHD-630-02113	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	64.9	67.2		6
I8F-MC-GPHD-637-02816	TZP 10mg	Week 24 (Visit 20)	82.5	84.7	6	5.8
I8F-MC-GPHD-638-02272	TZP 10mg	Week 20 (Visit 19)	64.3	66.5	5.9	5.7
I8F-MC-GPHD-638-02483	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	58.1	58.1	6.4	
I8F-MC-GPHD-639-02882	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	48.3	50.6	5.6	
I8F-MC-GPHD-640-02727	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	76	76.5		6.3
I8F-MC-GPHD-651-02902	TZP 10mg	Week 52 (Visit 23)	48.1	50.1	6.2	6.2
I8F-MC-GPHD-651-03207	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	70	70	6.2	
I8F-MC-GPHD-652-02712	TZP 10mg	Week 10 (Visit 15)		58.2		6.5
I8F-MC-GPHD-652-02788	TZP 10mg	Week 14 (Visit 17)		69.3		6.4
I8F-MC-GPHD-652-02876	TZP 10mg	Week 20 (Visit 19)		56.5	5.3	5.3
I8F-MC-GPHD-652-03035	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	55.1	76.5	6.1	
I8F-MC-GPHD-653-03271	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	72.5	60.4		6.3
I8F-MC-GPHD-700-03116	TZP 10mg	Week 10 (Visit 15)		90		7.6
I8F-MC-GPHD-702-02488	TZP 10mg	Week 20 (Visit 19)	84.9	87.6	5.6	5.5

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tf1/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-601-02992	TZP 10mg	4.27427		N	N	5.67788	
I8F-MC-GPHD-603-02060	TZP 10mg	6.60569		N	N	6.87531	
I8F-MC-GPHD-603-02590	TZP 10mg		5.38447	N	N		6.33211
I8F-MC-GPHD-607-01249	TZP 10mg		4.4408	N	N		
I8F-MC-GPHD-607-01930	TZP 10mg	5.66202	5.82855	N	N		
I8F-MC-GPHD-609-02528	TZP 10mg	4.60733		N	N		
I8F-MC-GPHD-609-02747	TZP 10mg	5.32896	4.82937	N	N	4.99194	5.17036
I8F-MC-GPHD-630-02113	TZP 10mg		6.49467	N	N		6.86738
I8F-MC-GPHD-637-02816	TZP 10mg	6.55018	5.93957	N	N	8.69921	
I8F-MC-GPHD-638-02272	TZP 10mg	6.43916	6.21712	N	N		
I8F-MC-GPHD-638-02483	TZP 10mg	5.10692		N	N	6.14972	
I8F-MC-GPHD-639-02882	TZP 10mg	4.38529		N	N	5.06727	
I8F-MC-GPHD-640-02727	TZP 10mg		7.49385	N	N		6.80791
I8F-MC-GPHD-651-02902	TZP 10mg	5.43998	6.32814	N	N	7.29164	6.69292
I8F-MC-GPHD-651-03207	TZP 10mg	4.55182		N	N	7.31146	
I8F-MC-GPHD-652-02712	TZP 10mg		5.49549	N	N		
I8F-MC-GPHD-652-02788	TZP 10mg		4.32978	N	N		
I8F-MC-GPHD-652-02876	TZP 10mg	5.43998	4.94039	N	N		
I8F-MC-GPHD-652-03035	TZP 10mg	5.88406		N	N	5.77701	
I8F-MC-GPHD-653-03271	TZP 10mg		6.1061	N	N		6.54225
I8F-MC-GPHD-700-03116	TZP 10mg		6	N	N		
I8F-MC-GPHD-702-02488	TZP 10mg	8	5.8	N	N		

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 14  
 12:49 15JUN2023

---

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-101-01885	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	71.6	74.1		5.7
I8F-MC-GPHD-117-01257	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	43.3	45.5		6.3

---

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf



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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-101-01885	TZP 15mg		5.05141	N	N		5.74529
I8F-MC-GPHD-117-01257	TZP 15mg		5.82855	N	N		6.76429

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-123-01749	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	104.3	97.6	5.3	5.2
I8F-MC-GPHD-325-01087	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	64.7	71.2		5.8
I8F-MC-GPHD-328-02278	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)		81.7		5.7
I8F-MC-GPHD-355-02745	TZP 15mg	Week 16 (Visit 18)	108.4		5.5	
I8F-MC-GPHD-360-02416	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	99.7	103.6	6.4	6.5
I8F-MC-GPHD-428-01462	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	59.5	61.5	6.1	6
I8F-MC-GPHD-429-01289	TZP 15mg	Week 14 (Visit 17)		62.3		6
I8F-MC-GPHD-429-02106	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	94	96.8		6.1
I8F-MC-GPHD-451-01227	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	55.7	58.7	6	6.4
I8F-MC-GPHD-600-02202	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	61.2	62.6	5.2	
I8F-MC-GPHD-607-01177	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	58.7	61	6.2	5.7
I8F-MC-GPHD-607-02955	TZP 15mg	Week 10 (Visit 15)		67.4		5.5
I8F-MC-GPHD-609-02140	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	100	101.8	4.7	5
I8F-MC-GPHD-609-02857	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	76	76.2		4.8
I8F-MC-GPHD-610-02997	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	83.8	90.7	4.6	5
I8F-MC-GPHD-611-01519	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	52.6	57.9		4.9
I8F-MC-GPHD-611-02339	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	90.7	92	5.2	5.5
I8F-MC-GPHD-611-02359	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	57.1	62.5		5.7
I8F-MC-GPHD-611-02495	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	76.2	73	5.6	5.2
I8F-MC-GPHD-626-01440	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	79.1	81.6	5.6	5.5
I8F-MC-GPHD-627-01455	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	61.1	64.3	4.8	4.9
I8F-MC-GPHD-629-01476	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	72.2	71.2	5.7	

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tf1/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-123-01749	TZP 15mg	6.38365	5.77304	N	N	6.06249	5.54307
I8F-MC-GPHD-325-01087	TZP 15mg		5.3	N	N		6.21429
I8F-MC-GPHD-328-02278	TZP 15mg		5.2	N	N	6.10714	
I8F-MC-GPHD-355-02745	TZP 15mg	5.4		N	N		
I8F-MC-GPHD-360-02416	TZP 15mg	7.7	7.4	N	N	6.40744	6.13386
I8F-MC-GPHD-428-01462	TZP 15mg	6	6.7	N	N	6.31228	6.49864
I8F-MC-GPHD-429-01289	TZP 15mg		8.7	N	N		
I8F-MC-GPHD-429-02106	TZP 15mg		6	N	N		5.59462
I8F-MC-GPHD-451-01227	TZP 15mg	7.3	6.3	N	N	7.72143	
I8F-MC-GPHD-600-02202	TZP 15mg	3.16407		N	N	4.88092	
I8F-MC-GPHD-607-01177	TZP 15mg	8.93711	6.32814	N	N		
I8F-MC-GPHD-607-02955	TZP 15mg		4.71835	N	N		
I8F-MC-GPHD-609-02140	TZP 15mg	4.94039	4.49631	N	N	5.65013	5.06727
I8F-MC-GPHD-609-02857	TZP 15mg		3.83019	N	N		4.97608
I8F-MC-GPHD-610-02997	TZP 15mg	5.27345	5.77304	N	N	4.9166	
I8F-MC-GPHD-611-01519	TZP 15mg		4.9959	N	N		5.66202
I8F-MC-GPHD-611-02339	TZP 15mg	5.27345	5.49549	N	N	6.04266	6.81187
I8F-MC-GPHD-611-02359	TZP 15mg		4.21876	N	N		6.41537
I8F-MC-GPHD-611-02495	TZP 15mg	7.7714	6.1061	N	N	5.95543	6.82377
I8F-MC-GPHD-626-01440	TZP 15mg	5.27345	4.82937	N	N	5.74925	
I8F-MC-GPHD-627-01455	TZP 15mg	4.77386	4.71835	N	N	6.18144	6.23695
I8F-MC-GPHD-629-01476	TZP 15mg	5.16243		N	N	6.2647	

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-629-01940	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	51.2	53.8	4.9	
I8F-MC-GPHD-630-01811	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	62.3	66.3	6.2	6.2

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-629-01940	TZP 15mg	4.21876		N	N	5.01969	
I8F-MC-GPHD-630-01811	TZP 15mg		7.71589	N	N	8.09257	9.95612

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-636-01239	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	78.7	80.9	6.6	
I8F-MC-GPHD-637-02744	TZP 15mg	Week 8 (Visit 14)	85.7		7.5	
I8F-MC-GPHD-639-01813	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	51.7	53.7	5.2	5.4
I8F-MC-GPHD-639-02189	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	52.1	53.3		5.5
I8F-MC-GPHD-639-02438	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	47.4	50.1	5.5	5.4
I8F-MC-GPHD-652-02807	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	94.2	93.5	5.4	5.5
I8F-MC-GPHD-652-03025	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	77.5	80.1	6.2	6.1
I8F-MC-GPHD-652-03223	TZP 15mg	Week 10 (Visit 15)		62.7		7.4
I8F-MC-GPHD-653-03098	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	114.8	113.3	6	

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation without a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 14  
 12:49 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-636-01239	TZP 15mg	6.43916		N	N	6.86738	
I8F-MC-GPHD-637-02744	TZP 15mg	7.38283		N	N		
I8F-MC-GPHD-639-01813	TZP 15mg	5.21794	4.66284	N	N	5.22191	5.77304
I8F-MC-GPHD-639-02189	TZP 15mg		5.49549	N	N		4.98797
I8F-MC-GPHD-639-02438	TZP 15mg	5.71753	3.99672	N	N	6.5819	6.22109
I8F-MC-GPHD-652-02807	TZP 15mg	4.9959	4.4408	N	N	7.07753	6.4233
I8F-MC-GPHD-652-03025	TZP 15mg	5.93957	4.66284	N	N	6.92686	
I8F-MC-GPHD-652-03223	TZP 15mg		7.32732	N	N		
I8F-MC-GPHD-653-03098	TZP 15mg	6.1061		N	N	6.95461	

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_noncvd.rtf

**Anhang 4-G.4: Subgruppenanalysen**

**Anhang 4-G.4.1: Gesamtmortalität**

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 18:13 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Mortality - All Cause Mortality ADVERSE EVENTS							
Overall	10/584 (1.71)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	0.300 [0.083, 1.085] 0.0905	0.296 [0.081, 1.082] 0.0905	-0.012 [-0.024, 0.000] 0.0905	
Baseline BMI Group 2							0.6010
<30 kg/m2	4/182 (2.20)	TZP_ALL	1/177 (0.56)	0.257 [0.029, 2.278] 0.3717	0.253 [0.028, 2.285] 0.3717	-0.016 [-0.040, 0.008] 0.3717	
>=30 to <35 kg/m2	3/215 (1.40)	TZP_ALL	2/213 (0.94)	0.673 [0.114, 3.987] >.9999	0.670 [0.111, 4.049] >.9999	-0.005 [-0.025, 0.016] >.9999	
>=35 kg/m2	3/187 (1.60)	TZP_ALL	0/194 (0.00)	0.138 [0.007, 2.648] 0.1173	0.136 [0.007, 2.641] 0.1173	-0.016 [-0.034, 0.002] 0.1173	
Baseline BMI Group 3							0.9277
<40 kg/m2	9/508 (1.77)	TZP_ALL	3/504 (0.60)	0.336 [0.091, 1.234] 0.1436	0.332 [0.089, 1.234] 0.1436	-0.012 [-0.025, 0.002] 0.1436	



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

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 18:13 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	0/80 (0.00)	0.317 [0.013, 7.658] 0.4872	0.313 [0.013, 7.793] 0.4872	-0.013 [-0.039, 0.012] 0.4872	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9053
<=8.5%	4/240 (1.67)	TZP_ALL	1/240 (0.42)	0.250 [0.028, 2.220] 0.3724	0.247 [0.027, 2.225] 0.3724	-0.013 [-0.031, 0.006] 0.3724	
>8.5%	6/344 (1.74)	TZP_ALL	2/344 (0.58)	0.333 [0.068, 1.640] 0.2862	0.329 [0.066, 1.644] 0.2862	-0.012 [-0.028, 0.004] 0.2862	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3401
No	3/84 (3.57)	TZP_ALL	2/91 (2.20)	0.615 [0.105, 3.593] 0.6720	0.607 [0.099, 3.724] 0.6720	-0.014 [-0.064, 0.036] 0.6720	
Yes	7/500 (1.40)	TZP_ALL	1/493 (0.20)	0.145 [0.018, 1.173] 0.0693	0.143 [0.018, 1.168] 0.0693	-0.012 [-0.023, -0.001] 0.0693	
Baseline eGFR Group 1							0.0854

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

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 18:13 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	3/52 (5.77)	TZP_ALL	3/46 (6.52)	1.130 [0.240, 5.328] >.9999	1.140 [0.218, 5.945] >.9999	0.008 [-0.088, 0.103] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	7/532 (1.32)	TZP_ALL	0/538 (0.00)	0.066 [0.004, 1.151] 0.0074	0.065 [0.004, 1.142] 0.0074	-0.013 [-0.023, -0.003] 0.0074	
Duration of Diabetes							0.4731
<=10 years	6/199 (3.02)	TZP_ALL	1/195 (0.51)	0.170 [0.021, 1.400] 0.1218	0.166 [0.020, 1.390] 0.1218	-0.025 [-0.051, 0.001] 0.1218	
>10 years	4/385 (1.04)	TZP_ALL	2/389 (0.51)	0.495 [0.091, 2.686] 0.4492	0.492 [0.090, 2.703] 0.4492	-0.005 [-0.018, 0.007] 0.4492	
Geographic Region 2							0.8386
Europe	2/159 (1.26)	TZP_ALL	0/149 (0.00)	0.213 [0.010, 4.408] 0.4989	0.211 [0.010, 4.425] 0.4989	-0.013 [-0.030, 0.005] 0.4989	
Latin America	6/352 (1.70)	TZP_ALL	2/365 (0.55)	0.321 [0.065, 1.582] 0.1701	0.318 [0.064, 1.585] 0.1701	-0.012 [-0.027, 0.004] 0.1701	

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

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 18:13 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/73 (2.74)	TZP_ALL	1/70 (1.43)	0.521 [0.048, 5.622] >.9999	0.514 [0.046, 5.805] >.9999	-0.013 [-0.060, 0.034] >.9999	
Insulin Optimization							0.9940
No (Group 1A)	1/105 (0.95)	TZP_ALL	0/98 (0.00)	0.357 [0.015, 8.661] >.9999	0.354 [0.014, 8.784] >.9999	-0.010 [-0.028, 0.009] >.9999	
Yes (Group 1B/2)	9/479 (1.88)	TZP_ALL	3/486 (0.62)	0.329 [0.089, 1.206] 0.0882	0.324 [0.087, 1.206] 0.0882	-0.013 [-0.027, 0.001] 0.0882	
OECD Countries							0.9330
Non-OECD	6/361 (1.66)	TZP_ALL	2/367 (0.54)	0.328 [0.067, 1.614] 0.1741	0.324 [0.065, 1.617] 0.1741	-0.011 [-0.026, 0.004] 0.1741	
OECD	4/223 (1.79)	TZP_ALL	1/217 (0.46)	0.257 [0.029, 2.280] 0.3724	0.253 [0.028, 2.286] 0.3724	-0.013 [-0.033, 0.006] 0.3724	
Pooled Age Group 1							0.3134

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

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 18:13 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	3/420 (0.71)	TZP_ALL	2/428 (0.47)	0.654 [0.110, 3.895] 0.6838	0.653 [0.108, 3.925] 0.6838	-0.002 [-0.013, 0.008] 0.6838	
>=65 Years	7/164 (4.27)	TZP_ALL	1/156 (0.64)	0.150 [0.019, 1.207] 0.0676	0.145 [0.018, 1.190] 0.0676	-0.036 [-0.070, -0.003] 0.0676	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6385
N	8/422 (1.90)	TZP_ALL	2/407 (0.49)	0.259 [0.055, 1.213] 0.1078	0.256 [0.054, 1.211] 0.1078	-0.014 [-0.029, 0.001] 0.1078	
Y	2/162 (1.23)	TZP_ALL	1/177 (0.56)	0.458 [0.042, 4.999] 0.6079	0.455 [0.041, 5.061] 0.6079	-0.007 [-0.027, 0.014] 0.6079	
Sex							0.5231
Female	4/337 (1.19)	TZP_ALL	2/354 (0.56)	0.476 [0.088, 2.582] 0.4405	0.473 [0.086, 2.600] 0.4405	-0.006 [-0.020, 0.008] 0.4405	
Male	6/247 (2.43)	TZP_ALL	1/230 (0.43)	0.179 [0.022, 1.475] 0.1239	0.175 [0.021, 1.468] 0.1239	-0.020 [-0.041, 0.001] 0.1239	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_mortality\_2arm\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_mortality\_2arm\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.2: HbA<sub>1c</sub>-Wert**

HbA<sub>1c</sub> - Mean change in HbA<sub>1c</sub> from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 4 (Visit 10)	584 8.82 (0.99)	570 -0.755 (0.025)	584 8.84 (0.95)	554 -0.465 (0.026)	-0.290 [-0.36;-0.22] <0.0001 -0.4807 [-0.60;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 8 (Visit 14)		570 -1.519 (0.033)		557 -1.052 (0.034)	-0.467 [-0.56;-0.37] <0.0001 -0.5864 [-0.71;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 12 (Visit 16)		568 -1.997 (0.038)		551 -1.391 (0.040)	-0.606 [-0.71;-0.50] <0.0001 -0.6572 [-0.78;-0.54]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 16 (Visit 18)		566 -2.306 (0.041)		545 -1.585 (0.045)	-0.721 [-0.84;-0.60] <0.0001 -0.7157 [-0.84;-0.59]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 20 (Visit 19)		568 -2.399 (0.042)		535 -1.597 (0.050)	-0.801 [-0.93;-0.67] <0.0001 -0.7416 [-0.86;-0.62]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 24 (Visit 20)		568 -2.409 (0.044)		538 -1.550 (0.052)	-0.859 [-0.99;-0.73] <0.0001 -0.7644 [-0.89;-0.64]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 40 (Visit 22)		556 -2.325 (0.049)		524 -1.272 (0.058)	-1.054 [-1.20;-0.90] <0.0001 -0.8469 [-0.97;-0.72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 52 (Visit 23)		566 -2.204 (0.051)		512 -1.163 (0.060)	-1.041 [-1.20;-0.89] <0.0001 -0.8077 [-0.93;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 4 (Visit 10)	428 8.82 (1.00)	416 -0.803 (0.028)	420 8.88 (0.94)	399 -0.452 (0.031)	-0.350 [-0.43;-0.27] <0.0001 -0.5873 [-0.73;-0.45]	0.0007
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 8 (Visit 14)		421 -1.603 (0.038)		402 -1.039 (0.041)	-0.564 [-0.67;-0.45] <0.0001 -0.7045 [-0.85;-0.56]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 12 (Visit 16)		416 -2.086 (0.044)		398 -1.368 (0.047)	-0.717 [-0.84;-0.59] <0.0001 -0.7791 [-0.92;-0.64]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 16 (Visit 18)		415 -2.392 (0.049)		396 -1.556 (0.054)	-0.836 [-0.98;-0.69] <0.0001 -0.8141 [-0.96;-0.67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 20 (Visit 19)		416 -2.468 (0.051)		387 -1.541 (0.061)	-0.927 [-1.08;-0.77] <0.0001 -0.8285 [-0.97;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 24 (Visit 20)		415 -2.462 (0.054)		394 -1.486 (0.062)	-0.977 [-1.14;-0.82] <0.0001 -0.8385 [-0.98;-0.69]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 40 (Visit 22)		407 -2.406 (0.059)		386 -1.196 (0.071)	-1.210 [-1.39;-1.03] <0.0001 -0.9391 [-1.09;-0.79]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 52 (Visit 23)		416 -2.269 (0.060)		379 -1.060 (0.074)	-1.210 [-1.40;-1.02] <0.0001 -0.9101 [-1.06;-0.76]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 4 (Visit 10)	156 8.81 (0.96)	154 -0.616 (0.053)	164 8.73 (0.97)	155 -0.500 (0.045)	-0.115 [-0.25;0.02] 0.0993 -0.1885 [-0.41;0.04]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 8 (Visit 14)		149 -1.284 (0.064)		155 -1.088 (0.060)	-0.195 [-0.37;-0.02] 0.0256 -0.2563 [-0.48;-0.03]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 12 (Visit 16)		152 -1.748 (0.068)		153 -1.453 (0.077)	-0.295 [-0.50;-0.09] 0.0044 -0.3267 [-0.55;-0.10]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 16 (Visit 18)		151 -2.067 (0.070)		149 -1.668 (0.081)	-0.399 [-0.61;-0.19] 0.0002 -0.4316 [-0.66;-0.20]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 20 (Visit 19)		152 -2.201 (0.072)		148 -1.759 (0.080)	-0.442 [-0.65;-0.23] <0.0001 -0.4743 [-0.70;-0.24]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 24 (Visit 20)		153 -2.256 (0.074)		144 -1.731 (0.086)	-0.525 [-0.75;-0.30] <0.0001 -0.5388 [-0.77;-0.31]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 40 (Visit 22)		149 -2.100 (0.084)		138 -1.491 (0.095)	-0.609 [-0.86;-0.36] <0.0001 -0.5693 [-0.81;-0.33]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 52 (Visit 23)		150 -2.016 (0.096)		133 -1.457 (0.092)	-0.559 [-0.82;-0.30] <0.0001 -0.4968 [-0.73;-0.26]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 4 (Visit 10)	354 8.86 (0.98)	346 -0.792 (0.031)	337 8.82 (0.94)	324 -0.470 (0.035)	-0.322 [-0.41;-0.23] <0.0001 -0.5352 [-0.69;-0.38]	0.2271

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 8 (Visit 14)		348 -1.565 (0.043)		324 -1.095 (0.044)	-0.470 [-0.59;-0.35] <0.0001 -0.5897 [-0.74;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 12 (Visit 16)		348 -2.055 (0.049)		322 -1.439 (0.051)	-0.616 [-0.75;-0.48] <0.0001 -0.6776 [-0.83;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 16 (Visit 18)		345 -2.346 (0.053)		317 -1.638 (0.058)	-0.708 [-0.86;-0.55] <0.0001 -0.7063 [-0.86;-0.55]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 20 (Visit 19)		346 -2.429 (0.056)		315 -1.637 (0.063)	-0.792 [-0.96;-0.63] <0.0001 -0.7364 [-0.89;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 24 (Visit 20)		346 -2.437 (0.059)		317 -1.587 (0.066)	-0.850 [-1.02;-0.68] <0.0001 -0.7500 [-0.91;-0.59]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 40 (Visit 22)		341 -2.376 (0.065)		307 -1.298 (0.076)	-1.078 [-1.28;-0.88] <0.0001 -0.8512 [-1.01;-0.69]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 52 (Visit 23)		345 -2.254 (0.068)		300 -1.154 (0.080)	-1.100 [-1.31;-0.89] <0.0001 -0.8316 [-0.99;-0.67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 4 (Visit 10)	230 8.76 (0.99)	224 -0.694 (0.043)	247 8.86 (0.97)	230 -0.462 (0.037)	-0.232 [-0.35;-0.12] <0.0001 -0.3830 [-0.57;-0.20]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 8 (Visit 14)		222 -1.444 (0.053)		233 -0.997 (0.052)	-0.447 [-0.59;-0.30] <0.0001 -0.5656 [-0.75;-0.38]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 12 (Visit 16)		220 -1.905 (0.060)		229 -1.328 (0.066)	-0.577 [-0.75;-0.40] <0.0001 -0.6094 [-0.80;-0.42]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 16 (Visit 18)		221 -2.241 (0.064)		228 -1.515 (0.071)	-0.726 [-0.92;-0.54] <0.0001 -0.7139 [-0.90;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 20 (Visit 19)		222 -2.349 (0.064)		220 -1.545 (0.081)	-0.804 [-1.01;-0.60] <0.0001 -0.7378 [-0.93;-0.55]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 24 (Visit 20)		222 -2.363 (0.067)		221 -1.502 (0.082)	-0.860 [-1.07;-0.65] <0.0001 -0.7746 [-0.97;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 40 (Visit 22)		215 -2.245 (0.074)		217 -1.241 (0.089)	-1.003 [-1.23;-0.77] <0.0001 -0.8312 [-1.03;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 52 (Visit 23)		221 -2.120 (0.078)		212 -1.182 (0.089)	-0.938 [-1.17;-0.71] <0.0001 -0.7642 [-0.96;-0.57]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 4 (Visit 10)	149 8.79 (0.85)	145 -0.647 (0.048)	159 8.86 (0.90)	151 -0.432 (0.052)	-0.215 [-0.36;-0.07] 0.0028 -0.3524 [-0.58;-0.12]	0.0946
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 8 (Visit 14)		142 -1.287 (0.063)		148 -1.013 (0.061)	-0.274 [-0.45;-0.10] 0.0020 -0.3677 [-0.60;-0.14]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 12 (Visit 16)		143 -1.738 (0.067)		152 -1.345 (0.071)	-0.393 [-0.59;-0.20] <0.0001 -0.4683 [-0.70;-0.24]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 16 (Visit 18)		142 -2.065 (0.066)		149 -1.568 (0.078)	-0.497 [-0.70;-0.30] <0.0001 -0.5685 [-0.80;-0.33]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 20 (Visit 19)		145 -2.143 (0.068)		149 -1.631 (0.083)	-0.512 [-0.72;-0.30] <0.0001 -0.5538 [-0.79;-0.32]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 24 (Visit 20)		144 -2.180 (0.075)		147 -1.569 (0.092)	-0.611 [-0.84;-0.38] <0.0001 -0.6042 [-0.84;-0.37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 40 (Visit 22)		144 -2.047 (0.082)		147 -1.385 (0.094)	-0.662 [-0.91;-0.42] <0.0001 -0.6211 [-0.86;-0.39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 52 (Visit 23)		146 -1.928 (0.086)		144 -1.265 (0.106)	-0.664 [-0.93;-0.39] <0.0001 -0.5701 [-0.80;-0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 4 (Visit 10)	365 8.81 (1.05)	358 -0.819 (0.034)	352 8.83 (0.98)	333 -0.480 (0.034)	-0.338 [-0.43;-0.24] <0.0001 -0.5379 [-0.69;-0.39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 8 (Visit 14)		360 -1.635 (0.043)		338 -1.082 (0.045)	-0.553 [-0.68;-0.43] <0.0001 -0.6753 [-0.83;-0.52]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 12 (Visit 16)		359 -2.120 (0.049)		330 -1.416 (0.054)	-0.703 [-0.85;-0.56] <0.0001 -0.7411 [-0.90;-0.59]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 16 (Visit 18)		357 -2.421 (0.054)		327 -1.602 (0.060)	-0.820 [-0.98;-0.66] <0.0001 -0.7817 [-0.94;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 20 (Visit 19)		356 -2.522 (0.055)		317 -1.592 (0.067)	-0.930 [-1.10;-0.76] <0.0001 -0.8327 [-0.99;-0.67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 24 (Visit 20)		357 -2.506 (0.058)		324 -1.543 (0.068)	-0.963 [-1.14;-0.79] <0.0001 -0.8313 [-0.99;-0.67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 40 (Visit 22)		346 -2.437 (0.064)		315 -1.245 (0.077)	-1.192 [-1.39;-0.99] <0.0001 -0.9279 [-1.09;-0.77]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 52 (Visit 23)		355 -2.339 (0.067)		307 -1.146 (0.079)	-1.193 [-1.40;-0.99] <0.0001 -0.9001 [-1.06;-0.74]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 4 (Visit 10)	70 8.94 (0.89)	67 -0.663 (0.054)	73 8.83 (0.95)	70 -0.441 (0.055)	-0.221 [-0.37;-0.07] 0.0049 -0.4881 [-0.83;-0.15]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 8 (Visit 14)		68 -1.417 (0.090)		71 -0.981 (0.093)	-0.436 [-0.69;-0.18] 0.0010 -0.5717 [-0.91;-0.23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 12 (Visit 16)		66 -1.918 (0.110)		69 -1.353 (0.113)	-0.566 [-0.88;-0.25] 0.0005 -0.6173 [-0.96;-0.27]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 16 (Visit 18)		67 -2.226 (0.123)		69 -1.526 (0.122)	-0.700 [-1.04;-0.36] <0.0001 -0.6926 [-1.04;-0.35]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 20 (Visit 19)		67 -2.306 (0.128)		69 -1.523 (0.145)	-0.783 [-1.17;-0.40] <0.0001 -0.6928 [-1.04;-0.35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 24 (Visit 20)		67 -2.402 (0.132)		67 -1.520 (0.142)	-0.882 [-1.26;-0.50] <0.0001 -0.7874 [-1.14;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 40 (Visit 22)		66 -2.338 (0.148)		62 -1.100 (0.182)	-1.238 [-1.70;-0.77] <0.0001 -0.9386 [-1.30;-0.57]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 52 (Visit 23)		65 -2.095 (0.151)		61 -0.972 (0.180)	-1.123 [-1.59;-0.66] <0.0001 -0.8565 [-1.22;-0.49]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 4 (Visit 10)	240 7.89 (0.50)	232 -0.623 (0.033)	240 7.94 (0.47)	225 -0.358 (0.034)	-0.265 [-0.36;-0.17] <0.0001 -0.5180 [-0.70;-0.33]	0.5309

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 8 (Visit 14)		235 -1.178 (0.046)		231 -0.753 (0.045)	-0.424 [-0.55;-0.30] <0.0001 -0.6120 [-0.80;-0.43]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 12 (Visit 16)		233 -1.520 (0.047)		228 -0.949 (0.046)	-0.571 [-0.70;-0.44] <0.0001 -0.8049 [-0.99;-0.62]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 16 (Visit 18)		234 -1.719 (0.049)		223 -1.051 (0.054)	-0.668 [-0.81;-0.53] <0.0001 -0.8614 [-1.05;-0.67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 20 (Visit 19)		235 -1.775 (0.049)		224 -1.030 (0.060)	-0.745 [-0.90;-0.59] <0.0001 -0.8974 [-1.09;-0.71]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 24 (Visit 20)		232 -1.752 (0.056)		218 -0.986 (0.063)	-0.766 [-0.93;-0.60] <0.0001 -0.8648 [-1.06;-0.67]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 40 (Visit 22)		230 -1.728 (0.060)		217 -0.628 (0.083)	-1.100 [-1.30;-0.90] <0.0001 -1.0205 [-1.22;-0.82]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 52 (Visit 23)		232 -1.651 (0.063)		210 -0.599 (0.085)	-1.051 [-1.26;-0.84] <0.0001 -0.9564 [-1.15;-0.76]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 4 (Visit 10)	344 9.47 (0.67)	338 -0.850 (0.034)	344 9.47 (0.66)	329 -0.536 (0.037)	-0.314 [-0.41;-0.22] <0.0001 -0.4866 [-0.64;-0.33]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 8 (Visit 14)		335 -1.759 (0.044)		326 -1.258 (0.048)	-0.500 [-0.63;-0.37] <0.0001 -0.5952 [-0.75;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 12 (Visit 16)		335 -2.333 (0.051)		323 -1.699 (0.059)	-0.635 [-0.79;-0.48] <0.0001 -0.6370 [-0.79;-0.48]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 16 (Visit 18)		332 -2.718 (0.054)		322 -1.958 (0.063)	-0.760 [-0.92;-0.60] <0.0001 -0.7146 [-0.87;-0.56]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 20 (Visit 19)		333 -2.835 (0.057)		311 -1.996 (0.070)	-0.840 [-1.02;-0.66] <0.0001 -0.7405 [-0.90;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 24 (Visit 20)		336 -2.870 (0.057)		320 -1.944 (0.072)	-0.926 [-1.11;-0.74] <0.0001 -0.7889 [-0.95;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 40 (Visit 22)		326 -2.744 (0.067)		307 -1.724 (0.075)	-1.020 [-1.22;-0.82] <0.0001 -0.8086 [-0.97;-0.65]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 52 (Visit 23)		334 -2.591 (0.071)		302 -1.559 (0.079)	-1.032 [-1.24;-0.82] <0.0001 -0.7700 [-0.93;-0.61]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 17 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 4 (Visit 10)	91 8.91 (0.88)	89 -0.817 (0.064)	84 8.93 (0.92)	82 -0.441 (0.076)	-0.376 [-0.57;-0.18] 0.0003 -0.5829 [-0.89;-0.28]	0.4185
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 8 (Visit 14)		89 -1.657 (0.086)	81 -1.198 (0.094)	-0.459 [-0.71;-0.21] 0.0005 -0.5538 [-0.86;-0.25]		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 12 (Visit 16)		89 -2.185 (0.097)	79 -1.588 (0.113)	-0.596 [-0.89;-0.30] 0.0001 -0.6225 [-0.93;-0.31]		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 16 (Visit 18)		88 -2.481 (0.105)	73 -1.779 (0.138)	-0.702 [-1.05;-0.36] <0.0001 -0.6522 [-0.97;-0.33]		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 20 (Visit 19)		86 -2.506 (0.110)	74 -1.717 (0.142)	-0.788 [-1.14;-0.43] <0.0001 -0.7056 [-1.03;-0.39]		

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 24 (Visit 20)		88 -2.424 (0.127)		71 -1.701 (0.154)	-0.723 [-1.12;-0.33] 0.0004 -0.5817 [-0.90;-0.26]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 40 (Visit 22)		87 -2.315 (0.132)		72 -1.366 (0.167)	-0.949 [-1.37;-0.53] <0.0001 -0.7181 [-1.04;-0.40]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 52 (Visit 23)		88 -2.198 (0.133)		70 -1.200 (0.175)	-0.998 [-1.43;-0.56] <0.0001 -0.7401 [-1.06;-0.42]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 4 (Visit 10)	493 8.80 (1.00)	481 -0.742 (0.027)	500 8.82 (0.96)	472 -0.470 (0.027)	-0.272 [-0.35;-0.20] <0.0001 -0.4614 [-0.59;-0.33]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 8 (Visit 14)		481 -1.493 (0.036)		476 -1.028 (0.036)	-0.465 [-0.56;-0.37] <0.0001 -0.5927 [-0.72;-0.46]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 19 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 12 (Visit 16)		479 -1.962 (0.041)		472 -1.358 (0.043)	-0.605 [-0.72;-0.49] <0.0001 -0.6647 [-0.80;-0.53]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 16 (Visit 18)		478 -2.273 (0.044)		472 -1.552 (0.047)	-0.721 [-0.85;-0.59] <0.0001 -0.7294 [-0.86;-0.60]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 20 (Visit 19)		482 -2.378 (0.046)		461 -1.576 (0.053)	-0.801 [-0.94;-0.66] <0.0001 -0.7505 [-0.88;-0.62]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 24 (Visit 20)		480 -2.406 (0.047)		467 -1.524 (0.054)	-0.882 [-1.02;-0.74] <0.0001 -0.8066 [-0.94;-0.67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 40 (Visit 22)		469 -2.326 (0.053)		452 -1.254 (0.062)	-1.072 [-1.23;-0.91] <0.0001 -0.8746 [-1.01;-0.74]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 20 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 52 (Visit 23)		478 -2.204 (0.055)		442 -1.155 (0.064)	-1.049 [-1.21;-0.88] <0.0001 -0.8220 [-0.96;-0.69]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 4 (Visit 10)	195 8.74 (1.04)	189 -0.785 (0.044)	199 8.65 (0.95)	187 -0.436 (0.047)	-0.349 [-0.48;-0.22] <0.0001 -0.5605 [-0.77;-0.35]	0.0601
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 8 (Visit 14)		191 -1.554 (0.053)		191 -0.950 (0.062)	-0.604 [-0.76;-0.44] <0.0001 -0.7612 [-0.97;-0.55]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 12 (Visit 16)		191 -2.007 (0.060)		188 -1.214 (0.069)	-0.793 [-0.97;-0.61] <0.0001 -0.8916 [-1.10;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 16 (Visit 18)		185 -2.326 (0.064)		187 -1.358 (0.080)	-0.968 [-1.17;-0.77] <0.0001 -0.9831 [-1.20;-0.77]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 21 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 20 (Visit 19)		187 -2.393 (0.072)		182 -1.349 (0.093)	-1.044 [-1.28;-0.81] <0.0001 -0.9261 [-1.14;-0.71]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 24 (Visit 20)		186 -2.417 (0.074)		183 -1.304 (0.097)	-1.113 [-1.35;-0.87] <0.0001 -0.9497 [-1.16;-0.73]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 40 (Visit 22)		183 -2.223 (0.091)		178 -0.933 (0.110)	-1.290 [-1.57;-1.01] <0.0001 -0.9558 [-1.17;-0.74]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 52 (Visit 23)		187 -2.035 (0.100)		169 -0.886 (0.111)	-1.149 [-1.44;-0.85] <0.0001 -0.8181 [-1.03;-0.60]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 4 (Visit 10)	389 8.86 (0.96)	381 -0.736 (0.030)	385 8.93 (0.94)	367 -0.485 (0.031)	-0.251 [-0.34;-0.17] <0.0001 -0.4317 [-0.58;-0.29]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 22 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 8 (Visit 14)		379 -1.498 (0.042)		366 -1.110 (0.041)	-0.388 [-0.50;-0.27] <0.0001 -0.4888 [-0.63;-0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 12 (Visit 16)		377 -1.989 (0.048)		363 -1.487 (0.050)	-0.502 [-0.64;-0.37] <0.0001 -0.5359 [-0.68;-0.39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 16 (Visit 18)		381 -2.293 (0.052)		358 -1.706 (0.054)	-0.587 [-0.73;-0.44] <0.0001 -0.5759 [-0.72;-0.43]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 20 (Visit 19)		381 -2.398 (0.052)		353 -1.730 (0.058)	-0.667 [-0.82;-0.51] <0.0001 -0.6347 [-0.78;-0.49]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 24 (Visit 20)		382 -2.404 (0.055)		355 -1.680 (0.059)	-0.723 [-0.88;-0.56] <0.0001 -0.6606 [-0.81;-0.51]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 23 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 40 (Visit 22)		373 -2.373 (0.058)		346 -1.449 (0.067)	-0.924 [-1.10;-0.75] <0.0001 -0.7852 [-0.94;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 52 (Visit 23)		379 -2.284 (0.058)		343 -1.308 (0.071)	-0.976 [-1.16;-0.80] <0.0001 -0.7994 [-0.95;-0.65]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 4 (Visit 10)	98 8.21 (0.95)	94 -0.718 (0.051)	105 8.27 (0.82)	97 -0.554 (0.046)	-0.164 [-0.30;-0.03] 0.0194 -0.3458 [-0.63;-0.06]	0.2485
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 8 (Visit 14)		97 -1.287 (0.083)		99 -0.912 (0.066)	-0.375 [-0.59;-0.16] 0.0005 -0.5067 [-0.79;-0.22]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 12 (Visit 16)		95 -1.672 (0.094)		100 -1.107 (0.092)	-0.566 [-0.83;-0.31] <0.0001 -0.6190 [-0.91;-0.33]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 24 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 16 (Visit 18)		94 -1.933 (0.097)		97 -1.241 (0.088)	-0.691 [-0.95;-0.43] <0.0001 -0.7653 [-1.06;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 20 (Visit 19)		97 -1.938 (0.098)		99 -1.193 (0.102)	-0.744 [-1.02;-0.46] <0.0001 -0.7509 [-1.04;-0.46]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 24 (Visit 20)		95 -1.931 (0.102)		97 -1.149 (0.100)	-0.783 [-1.07;-0.50] <0.0001 -0.7882 [-1.08;-0.49]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 40 (Visit 22)		97 -1.903 (0.099)		95 -0.744 (0.143)	-1.159 [-1.50;-0.81] <0.0001 -0.9621 [-1.26;-0.66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 52 (Visit 23)		97 -1.832 (0.096)		92 -0.817 (0.126)	-1.015 [-1.33;-0.70] <0.0001 -0.9367 [-1.24;-0.64]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 25 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 4 (Visit 10)	486 8.94 (0.95)	476 -0.762 (0.028)	479 8.96 (0.94)	457 -0.448 (0.030)	-0.314 [-0.39;-0.23] <0.0001 -0.5060 [-0.64;-0.38]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 8 (Visit 14)		473 -1.565 (0.036)		458 -1.084 (0.039)	-0.482 [-0.59;-0.38] <0.0001 -0.6008 [-0.73;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 12 (Visit 16)		473 -2.062 (0.040)		451 -1.455 (0.044)	-0.608 [-0.73;-0.49] <0.0001 -0.6684 [-0.80;-0.54]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 16 (Visit 18)		472 -2.381 (0.044)		448 -1.661 (0.051)	-0.721 [-0.85;-0.59] <0.0001 -0.7129 [-0.85;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 20 (Visit 19)		471 -2.490 (0.046)		436 -1.686 (0.056)	-0.804 [-0.95;-0.66] <0.0001 -0.7471 [-0.88;-0.61]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 26 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 24 (Visit 20)		473 -2.505 (0.048)		441 -1.639 (0.058)	-0.866 [-1.01;-0.72] <0.0001 -0.7674 [-0.90;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 40 (Visit 22)		459 -2.409 (0.054)		429 -1.386 (0.063)	-1.023 [-1.19;-0.86] <0.0001 -0.8307 [-0.97;-0.69]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 52 (Visit 23)		469 -2.278 (0.058)		420 -1.242 (0.067)	-1.035 [-1.21;-0.86] <0.0001 -0.7888 [-0.93;-0.65]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	177 8.77 (0.93)	172 -0.744 (0.049)	182 8.86 (0.93)	170 -0.514 (0.048)	-0.230 [-0.37;-0.09] 0.0010 -0.3639 [-0.58;-0.15]	0.5172
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		172 -1.467 (0.058)		172 -1.154 (0.058)	-0.314 [-0.48;-0.15] 0.0002 -0.4107 [-0.62;-0.20]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 27 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		170 -1.976 (0.064)		167 -1.431 (0.078)	-0.545 [-0.74;-0.35] <0.0001 -0.5895 [-0.81;-0.37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		172 -2.244 (0.068)		169 -1.572 (0.083)	-0.672 [-0.88;-0.46] <0.0001 -0.6803 [-0.90;-0.46]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		170 -2.314 (0.073)		166 -1.513 (0.088)	-0.800 [-1.03;-0.57] <0.0001 -0.7620 [-0.98;-0.54]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		172 -2.255 (0.081)		167 -1.460 (0.093)	-0.795 [-1.04;-0.55] <0.0001 -0.7026 [-0.92;-0.48]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		164 -2.114 (0.088)		160 -1.157 (0.108)	-0.956 [-1.23;-0.68] <0.0001 -0.7639 [-0.99;-0.54]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 28 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		170 -1.960 (0.094)		156 -1.091 (0.104)	-0.868 [-1.14;-0.59] <0.0001 -0.6895 [-0.91;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	213 8.86 (0.98)	207 -0.812 (0.040)	215 8.86 (0.95)	203 -0.522 (0.041)	-0.290 [-0.40;-0.18] <0.0001 -0.5019 [-0.70;-0.31]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		207 -1.586 (0.055)		204 -1.120 (0.053)	-0.465 [-0.62;-0.31] <0.0001 -0.6027 [-0.80;-0.40]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		207 -2.052 (0.067)		204 -1.461 (0.064)	-0.591 [-0.77;-0.41] <0.0001 -0.6301 [-0.83;-0.43]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		206 -2.380 (0.073)		199 -1.652 (0.076)	-0.729 [-0.94;-0.52] <0.0001 -0.6867 [-0.89;-0.49]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 29 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		207 -2.481 (0.074)		200 -1.666 (0.086)	-0.815 [-1.04;-0.59] <0.0001 -0.7139 [-0.91;-0.51]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		205 -2.505 (0.074)		196 -1.590 (0.085)	-0.914 [-1.14;-0.69] <0.0001 -0.8105 [-1.01;-0.61]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		206 -2.493 (0.078)		193 -1.358 (0.096)	-1.135 [-1.38;-0.89] <0.0001 -0.9224 [-1.13;-0.72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		207 -2.394 (0.075)		190 -1.266 (0.095)	-1.128 [-1.37;-0.89] <0.0001 -0.9431 [-1.15;-0.74]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	194 8.82 (1.04)	191 -0.699 (0.042)	187 8.79 (0.98)	181 -0.352 (0.047)	-0.347 [-0.47;-0.22] <0.0001 -0.5762 [-0.78;-0.37]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 30 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		191 -1.492 (0.059)		181 -0.884 (0.063)	-0.607 [-0.78;-0.44] <0.0001 -0.7304 [-0.94;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		191 -1.956 (0.064)		180 -1.275 (0.068)	-0.682 [-0.86;-0.50] <0.0001 -0.7625 [-0.97;-0.55]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		188 -2.280 (0.067)		177 -1.521 (0.074)	-0.758 [-0.96;-0.56] <0.0001 -0.7950 [-1.01;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		191 -2.383 (0.071)		169 -1.602 (0.083)	-0.781 [-1.00;-0.57] <0.0001 -0.7598 [-0.97;-0.55]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		191 -2.442 (0.074)		175 -1.591 (0.089)	-0.851 [-1.08;-0.62] <0.0001 -0.7722 [-0.98;-0.56]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 31 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		186 -2.330 (0.088)		171 -1.286 (0.098)	-1.044 [-1.30;-0.78] <0.0001 -0.8420 [-1.06;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		189 -2.213 (0.096)		166 -1.122 (0.115)	-1.091 [-1.39;-0.80] <0.0001 -0.7808 [-1.00;-0.56]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	504 8.84 (0.97)	491 -0.780 (0.027)	508 8.83 (0.94)	483 -0.481 (0.027)	-0.299 [-0.37;-0.22] <0.0001 -0.5024 [-0.63;-0.37]	0.3610
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		491 -1.554 (0.036)		486 -1.074 (0.036)	-0.480 [-0.58;-0.38] <0.0001 -0.6106 [-0.74;-0.48]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		490 -2.036 (0.041)		481 -1.398 (0.043)	-0.638 [-0.75;-0.52] <0.0001 -0.6888 [-0.82;-0.56]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 32 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		489 -2.342 (0.044)		475 -1.582 (0.049)	-0.759 [-0.89;-0.63] <0.0001 -0.7464 [-0.88;-0.62]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		489 -2.429 (0.045)		467 -1.586 (0.054)	-0.843 [-0.98;-0.71] <0.0001 -0.7787 [-0.91;-0.65]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		489 -2.421 (0.048)		470 -1.524 (0.055)	-0.897 [-1.04;-0.75] <0.0001 -0.7948 [-0.93;-0.66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		479 -2.336 (0.053)		457 -1.257 (0.063)	-1.078 [-1.24;-0.92] <0.0001 -0.8619 [-1.00;-0.73]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		488 -2.221 (0.055)		448 -1.150 (0.064)	-1.071 [-1.24;-0.90] <0.0001 -0.8313 [-0.96;-0.70]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 33 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	80 8.72 (1.06)	79 -0.576 (0.070)	76 8.87 (1.02)	71 -0.377 (0.072)	-0.200 [-0.40;0.00] 0.0515 -0.3244 [-0.65;-0.00]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		79 -1.284 (0.087)		71 -0.928 (0.106)	-0.356 [-0.63;-0.08] 0.0109 -0.4274 [-0.75;-0.10]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		78 -1.738 (0.095)		70 -1.366 (0.111)	-0.372 [-0.66;-0.08] 0.0125 -0.4223 [-0.75;-0.10]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		77 -2.065 (0.105)		70 -1.623 (0.114)	-0.441 [-0.75;-0.13] 0.0056 -0.4694 [-0.80;-0.14]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		79 -2.188 (0.117)		68 -1.706 (0.132)	-0.482 [-0.83;-0.13] 0.0075 -0.4534 [-0.78;-0.13]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 34 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		79 -2.321 (0.120)		68 -1.765 (0.138)	-0.556 [-0.92;-0.19] 0.0030 -0.5040 [-0.83;-0.17]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		77 -2.241 (0.132)		67 -1.413 (0.156)	-0.828 [-1.23;-0.42] <0.0001 -0.6816 [-1.02;-0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		78 -2.077 (0.142)		64 -1.332 (0.173)	-0.745 [-1.19;-0.30] 0.0012 -0.5672 [-0.90;-0.23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	46 8.87 (0.90)	45 -0.586 (0.102)	52 8.67 (1.07)	48 -0.321 (0.092)	-0.264 [-0.55;0.02] 0.0679 -0.4007 [-0.81;0.01]	0.9584
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		44 -1.327 (0.121)		49 -0.911 (0.116)	-0.416 [-0.76;-0.07] 0.0176 -0.5146 [-0.93;-0.10]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 35 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		44 -1.746 (0.124)		47 -1.085 (0.170)	-0.661 [-1.08;-0.24] 0.0026 -0.6518 [-1.07;-0.23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		44 -2.096 (0.126)		46 -1.404 (0.150)	-0.692 [-1.09;-0.30] 0.0008 -0.7410 [-1.17;-0.31]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		43 -2.276 (0.127)		43 -1.449 (0.165)	-0.827 [-1.25;-0.41] 0.0002 -0.8551 [-1.30;-0.41]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		44 -2.382 (0.126)		43 -1.469 (0.154)	-0.913 [-1.31;-0.51] <0.0001 -0.9880 [-1.43;-0.54]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		39 -2.264 (0.162)		43 -1.221 (0.161)	-1.043 [-1.50;-0.59] <0.0001 -1.0095 [-1.47;-0.55]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 36 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		39 -2.168 (0.180)		41 -1.150 (0.185)	-1.019 [-1.53;-0.50] 0.0002 -0.8811 [-1.34;-0.42]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	538 8.81 (0.99)	525 -0.768 (0.026)	532 8.85 (0.94)	506 -0.482 (0.027)	-0.286 [-0.36;-0.21] <0.0001 -0.4833 [-0.61;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		526 -1.535 (0.035)		508 -1.069 (0.036)	-0.466 [-0.56;-0.37] <0.0001 -0.5846 [-0.71;-0.46]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		524 -2.017 (0.039)		504 -1.423 (0.041)	-0.594 [-0.71;-0.48] <0.0001 -0.6525 [-0.78;-0.53]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		522 -2.324 (0.043)		499 -1.606 (0.047)	-0.718 [-0.84;-0.59] <0.0001 -0.7084 [-0.83;-0.58]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 37 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		525 -2.409 (0.044)		492 -1.616 (0.052)	-0.794 [-0.93;-0.66] <0.0001 -0.7287 [-0.86;-0.60]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		524 -2.412 (0.047)		495 -1.563 (0.054)	-0.849 [-0.99;-0.71] <0.0001 -0.7455 [-0.87;-0.62]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		517 -2.331 (0.052)		481 -1.284 (0.062)	-1.046 [-1.20;-0.89] <0.0001 -0.8290 [-0.96;-0.70]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		527 -2.209 (0.054)		471 -1.177 (0.063)	-1.032 [-1.20;-0.87] <0.0001 -0.7926 [-0.92;-0.66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 4 (Visit 10)	367 8.83 (1.02)	359 -0.753 (0.032)	361 8.83 (0.97)	340 -0.427 (0.034)	-0.327 [-0.42;-0.24] <0.0001 -0.5311 [-0.68;-0.38]	0.1061

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 38 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 8 (Visit 14)		360 -1.542 (0.042)		341 -1.003 (0.044)	-0.540 [-0.66;-0.42] <0.0001 -0.6662 [-0.82;-0.51]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 12 (Visit 16)		359 -2.037 (0.048)		336 -1.334 (0.053)	-0.702 [-0.84;-0.56] <0.0001 -0.7443 [-0.90;-0.59]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 16 (Visit 18)		357 -2.344 (0.052)		334 -1.533 (0.060)	-0.812 [-0.97;-0.66] <0.0001 -0.7831 [-0.94;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 20 (Visit 19)		358 -2.444 (0.055)		324 -1.545 (0.065)	-0.899 [-1.07;-0.73] <0.0001 -0.8148 [-0.97;-0.66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 24 (Visit 20)		360 -2.462 (0.057)		332 -1.497 (0.067)	-0.965 [-1.14;-0.79] <0.0001 -0.8408 [-1.00;-0.69]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 39 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 40 (Visit 22)		351 -2.385 (0.063)		323 -1.222 (0.074)	-1.163 [-1.35;-0.97] <0.0001 -0.9254 [-1.08;-0.77]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 52 (Visit 23)		359 -2.253 (0.067)		318 -1.150 (0.076)	-1.103 [-1.30;-0.90] <0.0001 -0.8380 [-1.00;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 4 (Visit 10)	217 8.81 (0.92)	211 -0.756 (0.039)	223 8.85 (0.92)	214 -0.529 (0.039)	-0.228 [-0.34;-0.12] <0.0001 -0.3960 [-0.59;-0.20]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 8 (Visit 14)		210 -1.477 (0.052)		216 -1.134 (0.053)	-0.343 [-0.49;-0.20] <0.0001 -0.4469 [-0.64;-0.25]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 12 (Visit 16)		209 -1.928 (0.060)		215 -1.483 (0.061)	-0.445 [-0.61;-0.28] <0.0001 -0.5060 [-0.70;-0.31]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 40 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 16 (Visit 18)		209 -2.239 (0.064)		211 -1.670 (0.068)	-0.569 [-0.75;-0.39] <0.0001 -0.5966 [-0.79;-0.40]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 20 (Visit 19)		210 -2.318 (0.064)		211 -1.683 (0.078)	-0.635 [-0.83;-0.44] <0.0001 -0.6126 [-0.81;-0.42]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 24 (Visit 20)		208 -2.316 (0.069)		206 -1.637 (0.081)	-0.680 [-0.89;-0.47] <0.0001 -0.6297 [-0.83;-0.43]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 40 (Visit 22)		205 -2.218 (0.077)		201 -1.346 (0.094)	-0.872 [-1.11;-0.63] <0.0001 -0.7150 [-0.92;-0.51]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 52 (Visit 23)		207 -2.116 (0.077)		194 -1.178 (0.099)	-0.938 [-1.18;-0.69] <0.0001 -0.7545 [-0.96;-0.55]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 41 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 4 (Visit 10)	407 8.71 (0.99)	396 -0.788 (0.031)	422 8.77 (0.98)	398 -0.443 (0.031)	-0.345 [-0.43;-0.26] <0.0001 -0.5583 [-0.70;-0.42]	0.0094
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 8 (Visit 14)		400 -1.546 (0.041)		400 -1.023 (0.040)	-0.522 [-0.63;-0.41] <0.0001 -0.6481 [-0.79;-0.51]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 12 (Visit 16)		397 -2.003 (0.047)		397 -1.348 (0.048)	-0.655 [-0.79;-0.52] <0.0001 -0.6954 [-0.84;-0.55]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 16 (Visit 18)		395 -2.281 (0.051)		392 -1.531 (0.052)	-0.750 [-0.89;-0.61] <0.0001 -0.7391 [-0.88;-0.59]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 20 (Visit 19)		397 -2.350 (0.052)		384 -1.516 (0.058)	-0.835 [-0.99;-0.68] <0.0001 -0.7681 [-0.91;-0.62]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 42 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 24 (Visit 20)		396 -2.342 (0.054)		388 -1.462 (0.060)	-0.880 [-1.04;-0.72] <0.0001 -0.7780 [-0.92;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 40 (Visit 22)		388 -2.275 (0.059)		379 -1.157 (0.069)	-1.118 [-1.30;-0.94] <0.0001 -0.8877 [-1.04;-0.74]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 52 (Visit 23)		395 -2.156 (0.061)		368 -1.032 (0.071)	-1.124 [-1.31;-0.94] <0.0001 -0.8773 [-1.03;-0.73]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 4 (Visit 10)	177 9.07 (0.92)	174 -0.682 (0.040)	162 9.01 (0.87)	156 -0.510 (0.044)	-0.172 [-0.29;-0.05] 0.0051 -0.3163 [-0.53;-0.10]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 8 (Visit 14)		170 -1.464 (0.054)		157 -1.116 (0.065)	-0.348 [-0.52;-0.18] <0.0001 -0.4555 [-0.68;-0.24]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 43 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 12 (Visit 16)		171 -1.989 (0.061)		154 -1.490 (0.076)	-0.499 [-0.69;-0.31] <0.0001 -0.5721 [-0.79;-0.35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 16 (Visit 18)		171 -2.371 (0.065)		153 -1.717 (0.090)	-0.654 [-0.87;-0.43] <0.0001 -0.6636 [-0.89;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 20 (Visit 19)		171 -2.516 (0.073)		151 -1.803 (0.095)	-0.713 [-0.95;-0.48] <0.0001 -0.6736 [-0.90;-0.45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 24 (Visit 20)		172 -2.569 (0.075)		150 -1.770 (0.099)	-0.799 [-1.04;-0.55] <0.0001 -0.7288 [-0.95;-0.50]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 40 (Visit 22)		168 -2.444 (0.088)		145 -1.556 (0.104)	-0.887 [-1.16;-0.62] <0.0001 -0.7464 [-0.98;-0.52]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 44 of 44  
 18:52 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 52 (Visit 23)		171 -2.318 (0.095)		144 -1.499 (0.112)	-0.819 [-1.11;-0.53] <0.0001 -0.6358 [-0.86;-0.41]	

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error; CVD = cardiovascular disease  
a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model  
b: Interaction p value for the treatment\*<sub><subgroup></sub> effect based on MMRM model  
Trt A=TZP\_ALL; Trt B=Lispro  
For treatment differences (overall and for subgroup categories), the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects and HbA1c at baseline as a covariate. For interaction p-values, subgroup (if not already included in the model) and a subgroup\*treatment interaction term were added to the model.  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hb1c\_mmr\_2arm\_noncvd.sas  
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hb1c\_mmr\_2arm\_noncvd.rtf

**Anhang 4-G.4.3: Körpergewicht**

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 1 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Overall	Week 4 (Visit 10)	584 90.09 (18.49)	576 -1.551 (0.079)	584 90.48 (18.27)	560 0.592 (0.066)	-2.144 [-2.35;-1.94] <0.0001 -1.2312 [-1.36;-1.10]	
Weight (kg)	Overall	Week 8 (Visit 14)		575 -3.141 (0.107)		562 1.506 (0.103)	-4.647 [-4.94;-4.36] <0.0001 -1.8536 [-1.99;-1.71]	
Weight (kg)	Overall	Week 12 (Visit 16)		575 -4.413 (0.133)		553 2.202 (0.125)	-6.615 [-6.97;-6.26] <0.0001 -2.1515 [-2.30;-2.00]	
Weight (kg)	Overall	Week 16 (Visit 18)		574 -5.570 (0.162)		550 2.832 (0.151)	-8.402 [-8.84;-7.97] <0.0001 -2.2627 [-2.41;-2.11]	
Weight (kg)	Overall	Week 20 (Visit 19)		570 -6.396 (0.194)		541 3.184 (0.175)	-9.580 [-10.09;-9.07] <0.0001 -2.1931 [-2.34;-2.04]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 2 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Overall	Week 24 (Visit 20)		568 -7.199 (0.217)		541 3.454 (0.187)	-10.654 [-11.22;-10.09] <0.0001 -2.2253 [-2.38;-2.08]	
Weight (kg)	Overall	Week 32 (Visit 21)		566 -8.022 (0.261)		530 3.806 (0.207)	-11.828 [-12.48;-11.17] <0.0001 -2.1269 [-2.28;-1.98]	
Weight (kg)	Overall	Week 40 (Visit 22)		565 -8.677 (0.285)		529 3.818 (0.233)	-12.495 [-13.22;-11.77] <0.0001 -2.0365 [-2.18;-1.89]	
Weight (kg)	Overall	Week 52 (Visit 23)		566 -9.113 (0.314)		515 3.767 (0.253)	-12.880 [-13.67;-12.09] <0.0001 -1.9207 [-2.06;-1.78]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 4 (Visit 10)	428 91.41 (18.94)	420 -1.532 (0.097)	420 91.28 (18.42)	404 0.601 (0.078)	-2.133 [-2.38;-1.89] <0.0001 -1.1915 [-1.34;-1.04]	0.5044

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 3 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 8 (Visit 14)		422 -3.068 (0.127)		406 1.505 (0.118)	-4.572 [-4.91;-4.23] <0.0001 -1.8301 [-1.99;-1.67]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 12 (Visit 16)		421 -4.398 (0.159)		400 2.308 (0.151)	-6.706 [-7.14;-6.28] <0.0001 -2.1290 [-2.30;-1.96]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 16 (Visit 18)		421 -5.580 (0.194)		400 2.892 (0.179)	-8.472 [-8.99;-7.95] <0.0001 -2.2330 [-2.41;-2.06]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 20 (Visit 19)		417 -6.367 (0.235)		393 3.258 (0.208)	-9.625 [-10.24;-9.01] <0.0001 -2.1467 [-2.32;-1.97]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 24 (Visit 20)		416 -7.215 (0.264)		396 3.495 (0.222)	-10.710 [-11.39;-10.03] <0.0001 -2.1703 [-2.34;-2.00]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 4 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 32 (Visit 21)		417 -8.001 (0.316)		391 3.809 (0.248)	-11.809 [-12.60;-11.02] <0.0001 -2.0512 [-2.22;-1.88]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 40 (Visit 22)		416 -8.727 (0.347)		390 3.803 (0.279)	-12.529 [-13.40;-11.66] <0.0001 -1.9686 [-2.14;-1.80]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 52 (Visit 23)		416 -9.108 (0.382)		380 3.717 (0.305)	-12.825 [-13.78;-11.87] <0.0001 -1.8393 [-2.01;-1.67]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 4 (Visit 10)	156 86.48 (16.72)	156 -1.638 (0.133)	164 88.43 (17.77)	156 0.609 (0.119)	-2.247 [-2.60;-1.89] <0.0001 -1.4254 [-1.67;-1.18]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 8 (Visit 14)		153 -3.376 (0.196)		156 1.538 (0.211)	-4.914 [-5.48;-4.34] <0.0001 -1.9406 [-2.21;-1.67]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 5 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=65 Years	Week 12 (Visit 16)		154 -4.483 (0.240)		153 1.950 (0.220)	-6.433 [-7.08;-5.79] <0.0001 -2.2550 [-2.54;-1.97]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 16 (Visit 18)		153 -5.571 (0.290)		150 2.702 (0.276)	-8.273 [-9.06;-7.48] <0.0001 -2.3729 [-2.67;-2.08]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 20 (Visit 19)		153 -6.502 (0.336)		148 3.021 (0.319)	-9.523 [-10.44;-8.61] <0.0001 -2.3660 [-2.66;-2.07]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 24 (Visit 20)		152 -7.185 (0.367)		145 3.379 (0.345)	-10.564 [-11.56;-9.57] <0.0001 -2.4315 [-2.73;-2.13]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 32 (Visit 21)		149 -8.105 (0.451)		139 3.841 (0.367)	-11.946 [-13.09;-10.80] <0.0001 -2.4047 [-2.71;-2.10]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 6 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=65 Years	Week 40 (Visit 22)		149 -8.563 (0.480)		139 3.929 (0.417)	-12.492 [-13.74;-11.24] <0.0001 -2.3006 [-2.60;-2.00]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 52 (Visit 23)		150 -9.160 (0.533)		135 3.978 (0.440)	-13.138 [-14.50;-11.78] <0.0001 -2.2266 [-2.52;-1.93]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 4 (Visit 10)	354 85.11 (17.39)	350 -1.518 (0.095)	337 84.43 (15.93)	327 0.531 (0.078)	-2.048 [-2.29;-1.81] <0.0001 -1.2688 [-1.43;-1.10]	0.4465
Weight (kg)	Sex Female	Week 8 (Visit 14)		349 -3.121 (0.135)		328 1.404 (0.123)	-4.525 [-4.88;-4.17] <0.0001 -1.9016 [-2.08;-1.72]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 12 (Visit 16)		351 -4.435 (0.172)		323 1.981 (0.152)	-6.417 [-6.87;-5.97] <0.0001 -2.1446 [-2.33;-1.96]	



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 7 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Sex Female	Week 16 (Visit 18)		349 -5.668 (0.207)		321 2.526 (0.180)	-8.194 [-8.73;-7.65] <0.0001 -2.2919 [-2.49;-2.10]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 20 (Visit 19)		348 -6.517 (0.249)		318 2.934 (0.213)	-9.451 [-10.09;-8.81] <0.0001 -2.2202 [-2.41;-2.03]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 24 (Visit 20)		347 -7.383 (0.278)		318 3.219 (0.226)	-10.602 [-11.31;-9.90] <0.0001 -2.2731 [-2.47;-2.08]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 32 (Visit 21)		347 -8.409 (0.333)		309 3.587 (0.258)	-11.996 [-12.82;-11.17] <0.0001 -2.1862 [-2.38;-1.99]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 40 (Visit 22)		346 -9.132 (0.366)		310 3.680 (0.287)	-12.812 [-13.73;-11.90] <0.0001 -2.1187 [-2.31;-1.93]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 8 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Sex Female	Week 52 (Visit 23)		345 -9.757 (0.409)		303 3.506 (0.308)	-13.264 [-14.27;-12.26] <0.0001 -1.9941 [-2.18;-1.81]	
Weight (kg)	Male	Week 4 (Visit 10)	230 97.77 (17.50)	226 -1.562 (0.138)	247 98.73 (18.05)	233 0.638 (0.110)	-2.200 [-2.55;-1.85] <0.0001 -1.1676 [-1.37;-0.97]	
Weight (kg)	Male	Week 8 (Visit 14)		226 -3.137 (0.175)		234 1.607 (0.178)	-4.744 [-5.23;-4.25] <0.0001 -1.7751 [-1.99;-1.56]	
Weight (kg)	Male	Week 12 (Visit 16)		224 -4.341 (0.210)		230 2.475 (0.210)	-6.816 [-7.40;-6.23] <0.0001 -2.1570 [-2.39;-1.93]	
Weight (kg)	Male	Week 16 (Visit 18)		225 -5.384 (0.258)		229 3.227 (0.255)	-8.611 [-9.32;-7.90] <0.0001 -2.2289 [-2.46;-1.99]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 49

18:26 15JUN2023

PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Male	Week 20 (Visit 19)		222 -6.173 (0.309)		223 3.501 (0.294)	-9.673 [-10.51;-8.83] <0.0001 -2.1495 [-2.38;-1.92]	
Weight (kg)	Male	Week 24 (Visit 20)		221 -6.878 (0.345)		223 3.753 (0.317)	-10.631 [-11.55;-9.71] <0.0001 -2.1536 [-2.39;-1.92]	
Weight (kg)	Male	Week 32 (Visit 21)		219 -7.381 (0.418)		221 4.096 (0.339)	-11.477 [-12.54;-10.42] <0.0001 -2.0358 [-2.27;-1.81]	
Weight (kg)	Male	Week 40 (Visit 22)		219 -7.933 (0.451)		219 3.992 (0.389)	-11.925 [-13.09;-10.76] <0.0001 -1.9151 [-2.14;-1.69]	
Weight (kg)	Male	Week 52 (Visit 23)		221 -8.078 (0.480)		212 4.120 (0.429)	-12.198 [-13.46;-10.93] <0.0001 -1.8166 [-2.04;-1.59]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 10 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 4 (Visit 10)	149 93.20 (18.16)	147 -1.365 (0.130)	159 95.77 (17.44)	154 0.632 (0.132)	-1.997 [-2.36;-1.63] <0.0001 -1.2429 [-1.49;-1.00]	0.9405
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 8 (Visit 14)		146 -2.814 (0.193)		154 1.474 (0.182)	-4.288 [-4.81;-3.76] <0.0001 -1.8703 [-2.14;-1.60]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 12 (Visit 16)		146 -4.058 (0.245)		153 2.058 (0.245)	-6.116 [-6.80;-5.43] <0.0001 -2.0402 [-2.32;-1.76]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 16 (Visit 18)		146 -4.833 (0.304)		151 2.433 (0.283)	-7.266 [-8.09;-6.45] <0.0001 -2.0319 [-2.31;-1.75]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 20 (Visit 19)		146 -5.625 (0.365)		150 2.849 (0.337)	-8.474 [-9.45;-7.49] <0.0001 -1.9833 [-2.26;-1.71]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 11 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 24 (Visit 20)		144 -6.265 (0.412)		149 3.086 (0.364)	-9.351 [-10.43;-8.27] <0.0001 -1.9926 [-2.27;-1.71]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 32 (Visit 21)		145 -6.934 (0.492)		145 3.551 (0.390)	-10.485 [-11.72;-9.25] <0.0001 -1.9618 [-2.24;-1.68]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 40 (Visit 22)		146 -7.377 (0.524)		147 3.691 (0.440)	-11.068 [-12.42;-9.72] <0.0001 -1.8915 [-2.17;-1.62]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 52 (Visit 23)		146 -7.753 (0.574)		146 3.712 (0.458)	-11.465 [-12.91;-10.02] <0.0001 -1.8268 [-2.10;-1.55]	
Weight (kg)	Latin America	Week 4 (Visit 10)	365 88.27 (17.64)	359 -1.686 (0.109)	352 87.54 (17.27)	336 0.518 (0.085)	-2.204 [-2.48;-1.93] <0.0001 -1.1966 [-1.36;-1.04]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 49  
 18:26 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Latin America	Week 8 (Visit 14)		361 -3.372 (0.140)		337 1.444 (0.138)	-4.816 [-5.20;-4.43] <0.0001 -1.8528 [-2.03;-1.68]	
Weight (kg)	Latin America	Week 12 (Visit 16)		362 -4.644 (0.169)		330 2.216 (0.160)	-6.860 [-7.32;-6.40] <0.0001 -2.2327 [-2.42;-2.04]	
Weight (kg)	Latin America	Week 16 (Visit 18)		361 -5.948 (0.201)		330 2.954 (0.196)	-8.902 [-9.45;-8.35] <0.0001 -2.4131 [-2.61;-2.22]	
Weight (kg)	Latin America	Week 20 (Visit 19)		357 -6.744 (0.240)		322 3.300 (0.222)	-10.043 [-10.69;-9.40] <0.0001 -2.3446 [-2.54;-2.15]	
Weight (kg)	Latin America	Week 24 (Visit 20)		357 -7.591 (0.264)		325 3.549 (0.236)	-11.140 [-11.84;-10.44] <0.0001 -2.3935 [-2.59;-2.20]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 13 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Latin America	Week 32 (Visit 21)		355 -8.487 (0.324)		320 3.900 (0.271)	-12.387 [-13.22;-11.56] <0.0001 -2.2340 [-2.43;-2.04]	
Weight (kg)	Latin America	Week 40 (Visit 22)		353 -9.201 (0.361)		318 3.927 (0.300)	-13.128 [-14.05;-12.21] <0.0001 -2.1378 [-2.33;-1.95]	
Weight (kg)	Latin America	Week 52 (Visit 23)		354 -9.653 (0.401)		308 3.836 (0.325)	-13.489 [-14.50;-12.48] <0.0001 -1.9991 [-2.19;-1.81]	
Weight (kg)	US	Week 4 (Visit 10)	70 93.00 (22.20)	70 -1.262 (0.194)	73 93.11 (21.66)	70 0.879 (0.155)	-2.141 [-2.63;-1.65] <0.0001 -1.4578 [-1.83;-1.09]	
Weight (kg)	US	Week 8 (Visit 14)		68 -2.653 (0.300)		71 1.900 (0.285)	-4.553 [-5.37;-3.74] <0.0001 -1.8667 [-2.27;-1.47]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 14 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	US	Week 12 (Visit 16)		67 -3.979 (0.429)		70 2.464 (0.346)	-6.443 [-7.53;-5.36] <0.0001 -2.0068 [-2.42;-1.60]	
Weight (kg)	US	Week 16 (Visit 18)		67 -5.184 (0.542)		69 3.132 (0.417)	-8.316 [-9.66;-6.97] <0.0001 -2.0943 [-2.51;-1.68]	
Weight (kg)	US	Week 20 (Visit 19)		67 -6.255 (0.661)		69 3.359 (0.513)	-9.615 [-11.27;-7.96] <0.0001 -1.9779 [-2.39;-1.57]	
Weight (kg)	US	Week 24 (Visit 20)		67 -7.177 (0.765)		67 3.785 (0.558)	-10.962 [-12.83;-9.09] <0.0001 -1.9999 [-2.41;-1.59]	
Weight (kg)	US	Week 32 (Visit 21)		66 -7.945 (0.874)		65 3.894 (0.548)	-11.839 [-13.88;-9.80] <0.0001 -1.9985 [-2.42;-1.58]	



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 15 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	US	Week 40 (Visit 22)		66 -8.736 (0.910)		64 3.503 (0.674)	-12.239 [-14.48;-10.00] <0.0001 -1.8876 [-2.30;-1.47]	
Weight (kg)	US	Week 52 (Visit 23)		66 -9.184 (0.977)		61 3.438 (0.804)	-12.622 [-15.12;-10.12] <0.0001 -1.7560 [-2.17;-1.35]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 4 (Visit 10)	240 90.74 (19.00)	234 -1.657 (0.119)	240 90.26 (18.31)	226 0.339 (0.094)	-1.996 [-2.29;-1.70] <0.0001 -1.2241 [-1.42;-1.02]	0.1427
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 8 (Visit 14)		237 -3.396 (0.170)		232 1.173 (0.146)	-4.569 [-5.01;-4.13] <0.0001 -1.8779 [-2.10;-1.66]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 12 (Visit 16)		236 -4.848 (0.219)		228 1.626 (0.163)	-6.473 [-7.01;-5.94] <0.0001 -2.1899 [-2.42;-1.96]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 16 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 16 (Visit 18)		236 -6.298 (0.273)		225 2.258 (0.195)	-8.556 [-9.21;-7.90] <0.0001 -2.3600 [-2.60;-2.12]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 20 (Visit 19)		234 -7.168 (0.332)		226 2.572 (0.225)	-9.740 [-10.53;-8.95] <0.0001 -2.2474 [-2.48;-2.01]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 24 (Visit 20)		232 -8.125 (0.372)		219 2.861 (0.249)	-10.986 [-11.86;-10.11] <0.0001 -2.2878 [-2.53;-2.05]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 32 (Visit 21)		232 -9.291 (0.447)		220 3.181 (0.291)	-12.473 [-13.52;-11.42] <0.0001 -2.1749 [-2.41;-1.94]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 40 (Visit 22)		235 -10.097 (0.492)		217 3.148 (0.329)	-13.245 [-14.41;-12.08] <0.0001 -2.0729 [-2.30;-1.84]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 17 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 52 (Visit 23)		233 -10.638 (0.528)		212 3.175 (0.372)	-13.813 [-15.08;-12.55] <0.0001 -1.9956 [-2.22;-1.77]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 4 (Visit 10)	344 89.64 (18.13)	342 -1.476 (0.105)	344 90.63 (18.26)	334 0.767 (0.090)	-2.243 [-2.52;-1.97] <0.0001 -1.2458 [-1.41;-1.08]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 8 (Visit 14)		338 -2.961 (0.136)		330 1.737 (0.143)	-4.698 [-5.08;-4.31] <0.0001 -1.8471 [-2.03;-1.67]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 12 (Visit 16)		339 -4.110 (0.164)		325 2.605 (0.179)	-6.715 [-7.19;-6.24] <0.0001 -2.1525 [-2.34;-1.96]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 16 (Visit 18)		338 -5.064 (0.193)		325 3.237 (0.216)	-8.300 [-8.87;-7.73] <0.0001 -2.2309 [-2.42;-2.04]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 18 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>8.5%	Week 20 (Visit 19)		336 -5.861 (0.229)		315 3.616 (0.252)	-9.477 [-10.15;-8.81] <0.0001 -2.1864 [-2.38;-1.99]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 24 (Visit 20)		336 -6.555 (0.255)		322 3.878 (0.266)	-10.433 [-11.16;-9.71] <0.0001 -2.2084 [-2.40;-2.01]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 32 (Visit 21)		334 -7.135 (0.307)		310 4.256 (0.285)	-11.391 [-12.21;-10.57] <0.0001 -2.1358 [-2.33;-1.94]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 40 (Visit 22)		330 -7.683 (0.332)		312 4.299 (0.321)	-11.982 [-12.89;-11.08] <0.0001 -2.0474 [-2.24;-1.86]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 52 (Visit 23)		333 -8.043 (0.376)		303 4.204 (0.341)	-12.247 [-13.24;-11.25] <0.0001 -1.9018 [-2.09;-1.71]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 19 of 49  
 18:26 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 4 (Visit 10)	91 86.59 (17.03)	89 -1.666 (0.173)	84 87.85 (18.52)	82 1.088 (0.160)	-2.753 [-3.22;-2.28] <0.0001 -1.7792 [-2.13;-1.42]	0.0099
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 8 (Visit 14)		88 -3.140 (0.232)		81 2.129 (0.258)	-5.269 [-5.96;-4.58] <0.0001 -2.3446 [-2.74;-1.95]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 12 (Visit 16)		90 -4.516 (0.301)		79 2.615 (0.300)	-7.131 [-7.97;-6.29] <0.0001 -2.5780 [-2.99;-2.17]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 16 (Visit 18)		89 -5.885 (0.373)		75 3.232 (0.351)	-9.117 [-10.13;-8.10] <0.0001 -2.7549 [-3.18;-2.33]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 20 (Visit 19)		87 -6.417 (0.450)		74 3.731 (0.398)	-10.148 [-11.33;-8.96] <0.0001 -2.6276 [-3.05;-2.21]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 20 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 24 (Visit 20)		87 -7.228 (0.497)		72 3.946 (0.419)	-11.175 [-12.46;-9.89] <0.0001 -2.6717 [-3.10;-2.24]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 32 (Visit 21)		87 -7.762 (0.587)		70 4.763 (0.478)	-12.525 [-14.02;-11.03] <0.0001 -2.5686 [-2.99;-2.14]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 40 (Visit 22)		88 -8.283 (0.660)		72 4.578 (0.537)	-12.861 [-14.54;-11.18] <0.0001 -2.3310 [-2.73;-1.93]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 52 (Visit 23)		88 -8.669 (0.737)		71 4.874 (0.584)	-13.543 [-15.40;-11.69] <0.0001 -2.2174 [-2.61;-1.82]	
Weight (kg)	Yes	Week 4 (Visit 10)	493 90.74 (18.69)	487 -1.531 (0.088)	500 90.92 (18.21)	478 0.510 (0.072)	-2.042 [-2.26;-1.82] <0.0001 -1.1594 [-1.30;-1.02]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 21 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes	Week 8 (Visit 14)		487 -3.142 (0.119)		481 1.402 (0.112)	-4.544 [-4.86;-4.22] <0.0001 -1.7883 [-1.94;-1.64]	
Weight (kg)	Yes	Week 12 (Visit 16)		485 -4.395 (0.147)		474 2.134 (0.137)	-6.529 [-6.92;-6.13] <0.0001 -2.0930 [-2.25;-1.94]	
Weight (kg)	Yes	Week 16 (Visit 18)		485 -5.513 (0.179)		475 2.766 (0.165)	-8.279 [-8.76;-7.80] <0.0001 -2.1952 [-2.36;-2.04]	
Weight (kg)	Yes	Week 20 (Visit 19)		483 -6.392 (0.214)		467 3.094 (0.192)	-9.487 [-10.05;-8.92] <0.0001 -2.1348 [-2.29;-1.98]	
Weight (kg)	Yes	Week 24 (Visit 20)		481 -7.193 (0.240)		469 3.375 (0.206)	-10.568 [-11.19;-9.95] <0.0001 -2.1664 [-2.33;-2.01]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 22 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes	Week 32 (Visit 21)		479 -8.067 (0.290)		460 3.655 (0.226)	-11.723 [-12.44;-11.00] <0.0001 -2.0693 [-2.23;-1.91]	
Weight (kg)	Yes	Week 40 (Visit 22)		477 -8.751 (0.315)		457 3.701 (0.255)	-12.452 [-13.25;-11.66] <0.0001 -1.9992 [-2.16;-1.84]	
Weight (kg)	Yes	Week 52 (Visit 23)		478 -9.195 (0.346)		444 3.588 (0.277)	-12.783 [-13.65;-11.91] <0.0001 -1.8827 [-2.04;-1.73]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 4 (Visit 10)	195 93.54 (19.50)	190 -1.333 (0.130)	199 95.36 (19.64)	185 0.593 (0.111)	-1.926 [-2.26;-1.59] <0.0001 -1.1612 [-1.38;-0.94]	0.1234
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 8 (Visit 14)		191 -2.741 (0.179)		192 1.595 (0.163)	-4.335 [-4.82;-3.85] <0.0001 -1.8301 [-2.07;-1.59]	



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 23 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 12 (Visit 16)		192 -3.862 (0.243)		188 2.324 (0.217)	-6.187 [-6.83;-5.54] <0.0001 -1.9476 [-2.19;-1.70]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 16 (Visit 18)		189 -5.000 (0.304)		188 3.032 (0.260)	-8.032 [-8.82;-7.24] <0.0001 -2.0675 [-2.32;-1.82]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 20 (Visit 19)		187 -5.715 (0.362)		184 3.754 (0.318)	-9.469 [-10.42;-8.52] <0.0001 -2.0386 [-2.29;-1.79]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 24 (Visit 20)		184 -6.374 (0.416)		183 4.068 (0.334)	-10.442 [-11.49;-9.39] <0.0001 -2.0424 [-2.29;-1.79]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 32 (Visit 21)		186 -7.231 (0.485)		182 4.468 (0.368)	-11.699 [-12.90;-10.50] <0.0001 -1.9963 [-2.25;-1.75]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 24 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 40 (Visit 22)		186 -7.884 (0.534)		179 4.703 (0.407)	-12.587 [-13.91;-11.27] <0.0001 -1.9517 [-2.20;-1.70]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 52 (Visit 23)		187 -8.338 (0.572)		170 4.841 (0.456)	-13.179 [-14.62;-11.74] <0.0001 -1.8848 [-2.13;-1.64]	
Weight (kg)	>10 years	Week 4 (Visit 10)	389 88.37 (17.73)	386 -1.659 (0.099)	385 87.95 (17.00)	375 0.587 (0.082)	-2.246 [-2.50;-1.99] <0.0001 -1.2670 [-1.42;-1.11]	
Weight (kg)	>10 years	Week 8 (Visit 14)		384 -3.337 (0.131)		370 1.460 (0.133)	-4.797 [-5.16;-4.43] <0.0001 -1.8698 [-2.04;-1.70]	
Weight (kg)	>10 years	Week 12 (Visit 16)		383 -4.687 (0.155)		365 2.137 (0.155)	-6.824 [-7.25;-6.39] <0.0001 -2.2751 [-2.46;-2.09]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 25 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>10 years	Week 16 (Visit 18)		385 -5.857 (0.187)		362 2.727 (0.185)	-8.584 [-9.10;-8.07] <0.0001 -2.3877 [-2.58;-2.20]	
Weight (kg)	>10 years	Week 20 (Visit 19)		383 -6.737 (0.225)		357 2.892 (0.206)	-9.628 [-10.23;-9.03] <0.0001 -2.3082 [-2.49;-2.12]	
Weight (kg)	>10 years	Week 24 (Visit 20)		384 -7.613 (0.247)		358 3.137 (0.224)	-10.750 [-11.40;-10.10] <0.0001 -2.3619 [-2.55;-2.17]	
Weight (kg)	>10 years	Week 32 (Visit 21)		380 -8.419 (0.305)		348 3.465 (0.247)	-11.884 [-12.65;-11.11] <0.0001 -2.2221 [-2.41;-2.04]	
Weight (kg)	>10 years	Week 40 (Visit 22)		379 -9.076 (0.332)		350 3.364 (0.280)	-12.440 [-13.29;-11.59] <0.0001 -2.1043 [-2.29;-1.92]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 26 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>10 years	Week 52 (Visit 23)		379 -9.502 (0.372)		345 3.223 (0.298)	-12.725 [-13.66;-11.79] <0.0001 -1.9617 [-2.14;-1.78]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 4 (Visit 10)	98 85.13 (19.00)	96 -1.508 (0.212)	105 89.07 (19.00)	99 0.205 (0.156)	-1.713 [-2.23;-1.20] <0.0001 -0.9359 [-1.23;-0.64]	0.0435
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 8 (Visit 14)		96 -3.277 (0.229)		102 0.928 (0.275)	-4.205 [-4.92;-3.49] <0.0001 -1.6593 [-1.98;-1.34]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 12 (Visit 16)		96 -4.791 (0.335)		100 1.601 (0.293)	-6.392 [-7.28;-5.51] <0.0001 -2.0572 [-2.40;-1.71]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 16 (Visit 18)		97 -6.012 (0.405)		98 2.450 (0.353)	-8.461 [-9.53;-7.39] <0.0001 -2.2581 [-2.62;-1.90]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 27 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 20 (Visit 19)		96 -6.834 (0.482)		100 2.854 (0.420)	-9.689 [-10.96;-8.42] <0.0001 -2.1710 [-2.52;-1.82]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 24 (Visit 20)		96 -7.730 (0.540)		97 3.186 (0.449)	-10.917 [-12.31;-9.52] <0.0001 -2.2407 [-2.60;-1.88]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 32 (Visit 21)		97 -8.774 (0.638)		95 3.477 (0.483)	-12.250 [-13.84;-10.66] <0.0001 -2.2024 [-2.56;-1.84]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 40 (Visit 22)		97 -9.573 (0.700)		95 3.535 (0.548)	-13.108 [-14.87;-11.35] <0.0001 -2.1236 [-2.48;-1.77]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 52 (Visit 23)		97 -10.005 (0.761)		92 3.439 (0.623)	-13.444 [-15.39;-11.49] <0.0001 -1.9771 [-2.33;-1.63]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 28 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 4 (Visit 10)	486 91.09 (18.24)	480 -1.558 (0.084)	479 90.79 (18.11)	461 0.674 (0.073)	-2.232 [-2.45;-2.01] <0.0001 -1.3023 [-1.44;-1.16]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 8 (Visit 14)		479 -3.110 (0.119)		460 1.630 (0.110)	-4.740 [-5.06;-4.42] <0.0001 -1.9041 [-2.06;-1.75]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 12 (Visit 16)		479 -4.334 (0.145)		453 2.333 (0.139)	-6.667 [-7.06;-6.27] <0.0001 -2.1744 [-2.34;-2.01]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 16 (Visit 18)		477 -5.477 (0.176)		452 2.915 (0.167)	-8.392 [-8.87;-7.92] <0.0001 -2.2653 [-2.43;-2.10]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 20 (Visit 19)		474 -6.305 (0.211)		441 3.255 (0.193)	-9.560 [-10.12;-9.00] <0.0001 -2.1993 [-2.36;-2.04]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 29 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 24 (Visit 20)		472 -7.090 (0.236)		444 3.512 (0.206)	-10.602 [-11.22;-9.99] <0.0001 -2.2241 [-2.39;-2.06]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 32 (Visit 21)		469 -7.866 (0.286)		435 3.878 (0.229)	-11.744 [-12.46;-11.02] <0.0001 -2.1134 [-2.28;-1.95]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 40 (Visit 22)		468 -8.491 (0.312)		434 3.881 (0.258)	-12.372 [-13.17;-11.58] <0.0001 -2.0207 [-2.18;-1.86]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 52 (Visit 23)		469 -8.927 (0.344)		423 3.843 (0.276)	-12.770 [-13.64;-11.90] <0.0001 -1.9122 [-2.07;-1.75]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	177 73.82 (10.87)	174 -1.619 (0.139)	182 75.05 (10.78)	174 0.782 (0.109)	-2.402 [-2.76;-2.04] <0.0001 -1.4524 [-1.69;-1.22]	0.0975

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 30 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		175 -3.198 (0.183)		173 1.633 (0.158)	-4.831 [-5.31;-4.35] <0.0001 -2.1397 [-2.40;-1.88]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		173 -4.364 (0.235)		167 2.163 (0.196)	-6.527 [-7.14;-5.92] <0.0001 -2.3023 [-2.58;-2.03]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		173 -5.507 (0.279)		170 2.628 (0.228)	-8.136 [-8.85;-7.42] <0.0001 -2.4366 [-2.72;-2.16]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		171 -6.194 (0.326)		169 2.919 (0.256)	-9.113 [-9.93;-8.29] <0.0001 -2.3781 [-2.66;-2.10]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		172 -6.904 (0.349)		168 3.000 (0.278)	-9.904 [-10.78;-9.02] <0.0001 -2.4021 [-2.68;-2.12]	



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 31 of 49  
 18:26 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		170 -7.582 (0.416)		162 3.210 (0.272)	-10.792 [-11.77;-9.81] <0.0001 -2.3586 [-2.64;-2.08]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		168 -7.954 (0.439)		162 3.127 (0.332)	-11.081 [-12.17;-9.99] <0.0001 -2.2060 [-2.48;-1.93]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		170 -8.174 (0.467)		156 3.372 (0.350)	-11.547 [-12.70;-10.40] <0.0001 -2.1629 [-2.44;-1.89]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	213 87.76 (11.32)	211 -1.438 (0.135)	215 89.39 (12.60)	204 0.497 (0.109)	-1.935 [-2.28;-1.59] <0.0001 -1.0916 [-1.30;-0.89]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		210 -3.041 (0.164)		207 1.388 (0.181)	-4.428 [-4.91;-3.95] <0.0001 -1.7739 [-2.00;-1.55]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 32 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		210 -4.276 (0.199)		205 2.210 (0.206)	-6.485 [-7.05;-5.92] <0.0001 -2.2265 [-2.47;-1.98]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		210 -5.300 (0.252)		201 2.908 (0.251)	-8.208 [-8.91;-7.51] <0.0001 -2.2731 [-2.52;-2.02]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		207 -6.071 (0.307)		201 3.381 (0.301)	-9.452 [-10.30;-8.61] <0.0001 -2.1783 [-2.42;-1.93]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		206 -6.892 (0.346)		198 3.722 (0.317)	-10.614 [-11.54;-9.69] <0.0001 -2.2463 [-2.50;-2.00]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		207 -7.555 (0.420)		196 4.137 (0.341)	-11.693 [-12.76;-10.63] <0.0001 -2.1418 [-2.39;-1.90]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 33 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		208 -8.334 (0.457)		195 3.950 (0.387)	-12.284 [-13.46;-11.11] <0.0001 -2.0325 [-2.27;-1.79]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		207 -8.664 (0.498)		191 3.978 (0.386)	-12.642 [-13.88;-11.40] <0.0001 -1.9902 [-2.23;-1.75]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	194 107.50 (15.17)	191 -1.640 (0.138)	187 106.74 (15.81)	182 0.543 (0.128)	-2.183 [-2.56;-1.81] <0.0001 -1.1988 [-1.42;-0.98]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		190 -3.226 (0.207)		182 1.542 (0.191)	-4.769 [-5.33;-4.21] <0.0001 -1.7539 [-1.99;-1.51]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		192 -4.637 (0.256)		181 2.258 (0.246)	-6.895 [-7.60;-6.19] <0.0001 -2.0060 [-2.25;-1.76]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 34 of 49  
 18:26 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		191 -5.954 (0.308)		179 2.969 (0.295)	-8.922 [-9.76;-8.08] <0.0001 -2.1734 [-2.43;-1.92]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		192 -6.966 (0.369)		171 3.247 (0.340)	-10.213 [-11.20;-9.23] <0.0001 -2.1235 [-2.38;-1.87]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		190 -7.839 (0.421)		175 3.616 (0.363)	-11.455 [-12.55;-10.36] <0.0001 -2.1416 [-2.40;-1.88]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		189 -8.982 (0.508)		172 4.021 (0.432)	-13.003 [-14.32;-11.69] <0.0001 -2.0347 [-2.29;-1.78]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		189 -9.764 (0.565)		172 4.355 (0.469)	-14.119 [-15.56;-12.67] <0.0001 -2.0046 [-2.26;-1.75]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 35 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		189 -10.508 (0.634)		168 3.953 (0.551)	-14.461 [-16.11;-12.81] <0.0001 -1.8056 [-2.05;-1.56]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	504 86.14 (15.74)	497 -1.549 (0.081)	508 86.73 (15.50)	489 0.667 (0.067)	-2.215 [-2.42;-2.01] <0.0001 -1.3410 [-1.48;-1.20]	0.0782
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		497 -3.146 (0.110)		490 1.552 (0.106)	-4.698 [-5.00;-4.40] <0.0001 -1.9664 [-2.12;-1.81]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		496 -4.393 (0.136)		482 2.270 (0.126)	-6.663 [-7.03;-6.30] <0.0001 -2.3001 [-2.46;-2.14]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		496 -5.535 (0.165)		479 2.895 (0.151)	-8.430 [-8.87;-7.99] <0.0001 -2.4069 [-2.57;-2.24]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 36 of 49  
 18:26 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		491 -6.302 (0.198)		472 3.268 (0.175)	-9.570 [-10.09;-9.05] <0.0001 -2.3310 [-2.49;-2.17]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		489 -7.114 (0.222)		473 3.520 (0.187)	-10.634 [-11.20;-10.06] <0.0001 -2.3570 [-2.52;-2.19]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		487 -7.864 (0.268)		462 3.893 (0.201)	-11.757 [-12.41;-11.10] <0.0001 -2.2632 [-2.43;-2.10]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		487 -8.476 (0.289)		461 3.826 (0.229)	-12.303 [-13.03;-11.58] <0.0001 -2.1552 [-2.32;-2.00]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		488 -8.774 (0.316)		449 3.830 (0.242)	-12.605 [-13.39;-11.82] <0.0001 -2.0464 [-2.20;-1.89]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 37 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	80 115.00 (14.75)	79 -1.583 (0.271)	76 115.51 (15.51)	71 0.108 (0.241)	-1.690 [-2.43;-0.95] <0.0001 -0.7547 [-1.09;-0.42]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		78 -3.130 (0.359)		72 1.207 (0.367)	-4.337 [-5.36;-3.31] <0.0001 -1.3795 [-1.74;-1.02]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		79 -4.555 (0.454)		71 1.780 (0.481)	-6.335 [-7.65;-5.02] <0.0001 -1.5655 [-1.93;-1.20]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		78 -5.813 (0.557)		71 2.441 (0.567)	-8.254 [-9.83;-6.68] <0.0001 -1.7012 [-2.08;-1.33]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		79 -7.011 (0.665)		69 2.674 (0.674)	-9.685 [-11.56;-7.81] <0.0001 -1.6784 [-2.05;-1.30]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 38 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		79 -7.768 (0.738)		68 3.038 (0.718)	-10.806 [-12.85;-8.77] <0.0001 -1.7223 [-2.10;-1.34]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		79 -9.057 (0.878)		68 3.247 (0.866)	-12.304 [-14.74;-9.86] <0.0001 -1.6393 [-2.01;-1.26]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		78 -9.991 (0.997)		68 3.805 (0.949)	-13.796 [-16.51;-11.08] <0.0001 -1.6494 [-2.03;-1.27]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		78 -11.278 (1.109)		66 3.423 (1.093)	-14.701 [-17.77;-11.63] <0.0001 -1.5666 [-1.94;-1.19]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	46 93.65 (16.12)	45 -2.004 (0.267)	52 92.57 (18.28)	50 0.576 (0.183)	-2.580 [-3.27;-1.89] <0.0001 -1.6640 [-2.13;-1.20]	0.0569



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 39 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Week 8 (Visit 14)		45 -3.769 (0.444)		50 1.612 (0.346)	-5.380 [-6.53;-4.23] <0.0001 -1.9827 [-2.47;-1.49]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Week 12 (Visit 16)		46 -5.066 (0.438)		47 1.616 (0.330)	-6.682 [-7.80;-5.56] <0.0001 -2.5347 [-3.08;-1.99]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Week 16 (Visit 18)		44 -6.550 (0.598)		46 1.751 (0.398)	-8.301 [-9.76;-6.85] <0.0001 -2.4572 [-3.00;-1.91]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Week 20 (Visit 19)		43 -7.670 (0.701)		43 2.012 (0.488)	-9.683 [-11.40;-7.96] <0.0001 -2.4453 [-3.00;-1.89]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Week 24 (Visit 20)		43 -8.589 (0.761)		44 2.253 (0.523)	-10.842 [-12.70;-8.99] <0.0001 -2.5291 [-3.09;-1.97]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 40 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 32 (Visit 21)		39 -9.147 (0.978)		43 2.574 (0.598)	-11.721 [-14.01;-9.43] <0.0001 -2.3073 [-2.87;-1.75]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		39 -9.879 (1.047)		43 2.691 (0.826)	-12.570 [-15.23;-9.91] <0.0001 -2.1039 [-2.64;-1.56]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		39 -10.437 (1.149)		42 2.796 (0.714)	-13.233 [-15.93;-10.53] <0.0001 -2.2090 [-2.76;-1.66]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	538 89.79 (18.66)	531 -1.511 (0.084)	532 90.27 (18.27)	510 0.590 (0.069)	-2.102 [-2.31;-1.89] <0.0001 -1.1949 [-1.33;-1.06]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		530 -3.087 (0.110)		512 1.493 (0.108)	-4.580 [-4.88;-4.28] <0.0001 -1.8377 [-1.98;-1.69]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 41 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		529 -4.356 (0.140)		506 2.249 (0.133)	-6.605 [-6.98;-6.23] <0.0001 -2.1257 [-2.28;-1.97]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		530 -5.488 (0.169)		504 2.925 (0.159)	-8.412 [-8.87;-7.96] <0.0001 -2.2505 [-2.41;-2.09]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		527 -6.289 (0.202)		498 3.289 (0.184)	-9.578 [-10.11;-9.04] <0.0001 -2.1791 [-2.33;-2.02]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		525 -7.081 (0.226)		497 3.559 (0.198)	-10.640 [-11.23;-10.05] <0.0001 -2.2075 [-2.36;-2.05]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 32 (Visit 21)		527 -7.927 (0.272)		487 3.914 (0.218)	-11.841 [-12.52;-11.16] <0.0001 -2.1175 [-2.27;-1.96]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 42 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		526 -8.571 (0.297)		486 3.925 (0.242)	-12.496 [-13.25;-11.74] <0.0001 -2.0331 [-2.18;-1.88]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		527 -8.998 (0.327)		473 3.851 (0.268)	-12.848 [-13.68;-12.02] <0.0001 -1.9011 [-2.05;-1.75]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 4 (Visit 10)	367 88.99 (17.31)	361 -1.704 (0.104)	361 89.53 (17.49)	344 0.533 (0.085)	-2.237 [-2.50;-1.97] <0.0001 -1.2474 [-1.41;-1.09]	0.2680
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 8 (Visit 14)		363 -3.387 (0.138)		344 1.405 (0.129)	-4.792 [-5.16;-4.42] <0.0001 -1.9053 [-2.08;-1.73]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 12 (Visit 16)		364 -4.681 (0.166)		337 2.041 (0.161)	-6.722 [-7.17;-6.27] <0.0001 -2.1946 [-2.38;-2.01]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 43 of 49

18:26 15JUN2023

PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 16 (Visit 18)		363 -5.919 (0.199)		337 2.667 (0.194)	-8.586 [-9.13;-8.04] <0.0001 -2.3322 [-2.52;-2.14]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 20 (Visit 19)		359 -6.821 (0.236)		329 2.941 (0.218)	-9.761 [-10.39;-9.13] <0.0001 -2.3052 [-2.50;-2.11]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 24 (Visit 20)		359 -7.659 (0.262)		332 3.155 (0.231)	-10.813 [-11.50;-10.13] <0.0001 -2.3424 [-2.54;-2.15]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 32 (Visit 21)		358 -8.574 (0.318)		327 3.425 (0.266)	-11.999 [-12.81;-11.19] <0.0001 -2.1934 [-2.38;-2.00]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 40 (Visit 22)		356 -9.266 (0.355)		326 3.542 (0.291)	-12.809 [-13.71;-11.91] <0.0001 -2.1173 [-2.30;-1.93]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 44 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 52 (Visit 23)		358 -9.607 (0.393)		319 3.479 (0.318)	-13.086 [-14.08;-12.09] <0.0001 -1.9622 [-2.15;-1.78]	
Weight (kg)	OECD	Week 4 (Visit 10)	217 91.96 (20.23)	215 -1.296 (0.120)	223 92.02 (19.40)	216 0.687 (0.103)	-1.983 [-2.29;-1.67] <0.0001 -1.2086 [-1.41;-1.00]	
Weight (kg)	OECD	Week 8 (Visit 14)		212 -2.724 (0.166)		218 1.669 (0.172)	-4.392 [-4.86;-3.92] <0.0001 -1.7727 [-2.00;-1.55]	
Weight (kg)	OECD	Week 12 (Visit 16)		211 -3.956 (0.221)		216 2.463 (0.200)	-6.419 [-7.00;-5.83] <0.0001 -2.0888 [-2.32;-1.85]	
Weight (kg)	OECD	Week 16 (Visit 18)		211 -4.975 (0.275)		213 3.098 (0.237)	-8.073 [-8.79;-7.36] <0.0001 -2.1630 [-2.40;-1.92]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 45 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	OECD	Week 20 (Visit 19)		211 -5.671 (0.333)		212 3.575 (0.290)	-9.245 [-10.11;-8.38] <0.0001 -2.0364 [-2.27;-1.80]	
Weight (kg)	OECD	Week 24 (Visit 20)		209 -6.414 (0.376)		209 3.931 (0.314)	-10.345 [-11.31;-9.38] <0.0001 -2.0657 [-2.30;-1.83]	
Weight (kg)	OECD	Week 32 (Visit 21)		208 -7.077 (0.449)		203 4.410 (0.324)	-11.487 [-12.58;-10.40] <0.0001 -2.0369 [-2.28;-1.80]	
Weight (kg)	OECD	Week 40 (Visit 22)		209 -7.663 (0.474)		203 4.255 (0.385)	-11.918 [-13.12;-10.72] <0.0001 -1.9174 [-2.15;-1.68]	
Weight (kg)	OECD	Week 52 (Visit 23)		208 -8.259 (0.519)		196 4.225 (0.413)	-12.484 [-13.79;-11.18] <0.0001 -1.8590 [-2.09;-1.63]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 46 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 4 (Visit 10)	407 88.84 (18.80)	400 -1.552 (0.101)	422 89.71 (18.35)	403 0.545 (0.073)	-2.097 [-2.34;-1.85] <0.0001 -1.1888 [-1.34;-1.04]	0.2614
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 8 (Visit 14)		401 -3.212 (0.133)		403 1.534 (0.120)	-4.746 [-5.10;-4.39] <0.0001 -1.8649 [-2.03;-1.70]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 12 (Visit 16)		401 -4.516 (0.164)		397 2.170 (0.141)	-6.687 [-7.11;-6.26] <0.0001 -2.1868 [-2.36;-2.01]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 16 (Visit 18)		401 -5.789 (0.200)		396 2.835 (0.168)	-8.625 [-9.14;-8.11] <0.0001 -2.3342 [-2.51;-2.15]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 20 (Visit 19)		398 -6.582 (0.238)		388 3.233 (0.200)	-9.815 [-10.42;-9.20] <0.0001 -2.2496 [-2.43;-2.07]	



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 47 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 24 (Visit 20)		397 -7.448 (0.265)		389 3.530 (0.216)	-10.978 [-11.65;-10.31] <0.0001 -2.2869 [-2.47;-2.11]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 32 (Visit 21)		395 -8.387 (0.319)		382 3.844 (0.235)	-12.231 [-13.01;-11.45] <0.0001 -2.2031 [-2.38;-2.02]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 40 (Visit 22)		394 -8.995 (0.349)		381 3.793 (0.266)	-12.787 [-13.65;-11.93] <0.0001 -2.0860 [-2.26;-1.91]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 52 (Visit 23)		395 -9.359 (0.385)		370 3.673 (0.291)	-13.033 [-13.98;-12.08] <0.0001 -1.9326 [-2.10;-1.76]	
Weight (kg)	Y	Week 4 (Visit 10)	177 92.98 (17.46)	176 -1.572 (0.119)	162 92.47 (17.97)	157 0.740 (0.143)	-2.312 [-2.68;-1.94] <0.0001 -1.3750 [-1.61;-1.14]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 48 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Y	Week 8 (Visit 14)		174 -3.001 (0.173)		159 1.462 (0.203)	-4.462 [-4.99;-3.93] <0.0001 -1.8423 [-2.10;-1.59]	
Weight (kg)	Y	Week 12 (Visit 16)		174 -4.195 (0.221)		156 2.312 (0.267)	-6.507 [-7.19;-5.82] <0.0001 -2.0848 [-2.35;-1.82]	
Weight (kg)	Y	Week 16 (Visit 18)		173 -5.085 (0.265)		154 2.848 (0.324)	-7.933 [-8.76;-7.11] <0.0001 -2.1178 [-2.39;-1.85]	
Weight (kg)	Y	Week 20 (Visit 19)		172 -5.984 (0.331)		153 3.083 (0.358)	-9.067 [-10.03;-8.11] <0.0001 -2.0696 [-2.34;-1.80]	
Weight (kg)	Y	Week 24 (Visit 20)		171 -6.640 (0.371)		152 3.288 (0.375)	-9.928 [-10.97;-8.89] <0.0001 -2.0928 [-2.36;-1.82]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 49 of 49

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

18:26 15JUN2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Y	Week 32 (Visit 21)		171 -7.192 (0.444)		148 3.742 (0.428)	-10.934 [-12.15;-9.72] <0.0001 -1.9745 [-2.24;-1.71]	
Weight (kg)	Y	Week 40 (Visit 22)		171 -7.954 (0.488)		148 3.915 (0.478)	-11.869 [-13.21;-10.52] <0.0001 -1.9380 [-2.20;-1.67]	
Weight (kg)	Y	Week 52 (Visit 23)		171 -8.560 (0.535)		145 4.022 (0.508)	-12.582 [-14.04;-11.13] <0.0001 -1.9036 [-2.17;-1.64]	

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error; CVD = cardiovascular disease  
a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model  
b: Interaction p value for the treatment\*<sub><subgroup></sub> effect based on MMRM model  
Trt A=TZP\_ALL; Trt B=Lispro  
For treatment differences (overall and for subgroup categories), the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country, baseline HbA1c ( $\leq 8.5\%$ ,  $> 8.5\%$  [ $\leq 69$ ,  $> 69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects, and body weight at baseline as a covariate. For interaction p-values, subgroup (if not already included in the model) and a subgroup\*treatment interaction term were added to the model.  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_wt\_mmrn\_2arm\_noncvd.sas  
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wt\_mmrn\_2arm\_noncvd.rtf

**Anhang 4-G.4.4: Renale Morbidität**

**Anhang 4-G.4.4.1: Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr**

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

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 08:15 31AUG2023  
 PDPM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m2 per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Lispro					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
-----										
All patients in the population										
Overall	1168	584	582	1.93 (0.515)	584	565	-0.44 (0.537)	2.37 [0.91, 3.83]	0.0015	
Pooled Age Group 1										0.7105
<65 Years	848	428	427	2.30 (0.589)	420	409	-0.25 (0.614)	2.54 [0.87, 4.21]	0.0029	
>=65 Years	320	156	155	0.91 (1.059)	164	156	-1.09 (1.100)	2.00 [-1.01, 5.00]	0.1919	
Sex										0.1844
Female	691	354	353	3.17 (0.682)	337	330	0.04 (0.725)	3.13 [1.18, 5.09]	0.0017	
Male	477	230	229	0.00 (0.775)	247	235	-1.12 (0.784)	1.12 [-1.04, 3.29]	0.3090	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)										0.1382
<=8.5%	480	240	240	2.19 (0.771)	240	232	1.17 (0.805)	1.02 [-1.17, 3.21]	0.3593	
>8.5%	688	344	342	1.73 (0.689)	344	333	-1.56 (0.717)	3.30 [1.34, 5.25]	0.0010	

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; CVD = cardiovascular disease.

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP\_ALL - Insulin Lispro.

Note 3: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_noncvd.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_noncvd.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

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

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 08:15 31AUG2023  
 PDPM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m2 per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Lispro					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
<b>Baseline Metformin Use - (Yes, No)</b>										
Yes	993	493	492	1.63 (0.566)	500	485	-0.83 (0.582)	2.46 [0.86, 4.05]	0.0025	0.6516
No	175	91	90	3.59 (1.247)	84	80	2.02 (1.403)	1.57 [-2.11, 5.26]	0.4024	
<b>Duration of Diabetes</b>										
<=10 years	394	195	194	3.70 (0.895)	199	193	2.31 (0.922)	1.38 [-1.14, 3.91]	0.2822	0.3325
>10 years	774	389	388	1.07 (0.623)	385	372	-1.82 (0.653)	2.89 [1.12, 4.66]	0.0014	
<b>Insulin Optimization</b>										
Yes (Group 1B/2)	965	486	484	1.25 (0.582)	479	464	-0.68 (0.609)	1.93 [0.28, 3.58]	0.0223	0.1735
No (Group 1A)	203	98	98	5.07 (1.024)	105	101	0.55 (1.053)	4.52 [1.62, 7.42]	0.0025	
<b>Baseline BMI Group 2</b>										
<30 kg/m2	359	177	177	1.62 (0.888)	182	175	-0.47 (0.920)	2.09 [-0.42, 4.61]	0.1026	0.8251
>=30 to <35 kg/m2	428	213	212	1.55 (0.854)	215	206	-0.45 (0.886)	2.00 [-0.42, 4.42]	0.1047	
>=35 kg/m2	381	194	193	2.62 (0.934)	187	184	-0.39 (0.984)	3.01 [0.34, 5.67]	0.0273	

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;  
 CVD = cardiovascular disease.

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP ALL - Insulin Lispro.

Note 3: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_noncvd.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_noncvd.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

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

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 08:15 31AUG2023  
 PDPM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m2 per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Lispro					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
<hr/>										
Baseline BMI Group 3										
<40 kg/m2	1012	504	502	1.81 (0.539)	508	492	-0.49 (0.559)	2.30 [0.77, 3.82]	0.0031	0.8356
>=40 kg/m2	156	80	80	2.67 (1.633)	76	73	-0.01 (1.767)	2.69 [-2.07, 7.44]	0.2660	
<hr/>										
Baseline eGFR Group 1										
<60 mL/min/1.73m2	98	46	46	-0.71 (1.860)	52	48	-1.36 (1.888)	0.65 [-4.63, 5.93]	0.8071	0.5458
>=60 mL/min/1.73m2	1070	538	536	2.15 (0.536)	532	517	-0.35 (0.560)	2.50 [0.98, 4.02]	0.0013	
<hr/>										
OECD Countries										
OECD	440	217	216	-0.57 (0.725)	223	220	-1.43 (0.745)	0.86 [-1.18, 2.90]	0.4089	0.1217
Non-OECD	728	367	366	3.42 (0.694)	361	345	0.18 (0.730)	3.25 [1.27, 5.22]	0.0013	
<hr/>										
Geographic Region 2										
US	143	70	70	-0.61 (1.271)	73	72	0.46 (1.318)	-1.08 [-4.70, 2.55]	0.5573	0.2317
Latin America	717	365	364	3.25 (0.686)	352	338	0.48 (0.730)	2.77 [0.80, 4.74]	0.0058	
Europe	308	149	148	-0.06 (0.921)	159	155	-2.83 (0.919)	2.77 [0.21, 5.33]	0.0343	

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;  
 CVD = cardiovascular disease.

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP ALL - Insulin Lispro.

Note 3: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_noncvd.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_noncvd.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat



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

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 08:15 31AUG2023  
 PDPM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m2 per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Lispro					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N										
Y	339	177	176	0.31 (0.922)	162	159	-2.41 (0.991)	2.73 [0.06, 5.39]	0.0449	0.8107
N	829	407	406	2.63 (0.617)	422	406	0.32 (0.634)	2.30 [0.57, 4.04]	0.0094	

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;  
 CVD = cardiovascular disease.

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.  
 Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP\_ALL - Insulin Lispro.  
 Note 3: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_noncvd.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_noncvd.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

**Anhang 4-G.4.4.2: Kombiniertes renaler Endpunkt**

Composite kidney endpoint - Time-to-event analysis of composite kidney endpoint  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 2  
 15:21 30AUG2023  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a	p-value*b	p-value for interaction
<b>All patients in the population</b>					
Overall	48/584 (8.2)	TZP_ALL 34/584 (5.8)	0.68 [0.44; 1.05]	0.0816	
<b>Age group (years)</b>					
<65	32/584 (5.5)	TZP_ALL 19/584 (3.3)	0.56 [0.32; 0.99]	0.0447	0.0476
>=65	16/584 (2.7)	TZP_ALL 15/584 (2.6)	0.96 [0.47; 1.94]	0.8995	
<b>Gender</b>					
Female	27/584 (4.6)	TZP_ALL 20/584 (3.4)	0.68 [0.38; 1.22]	0.1935	0.1888
Male	21/584 (3.6)	TZP_ALL 14/584 (2.4)	0.68 [0.34; 1.33]	0.2561	
<b>Region of enrollment</b>					
US	10/584 (1.7)	TZP_ALL 7/584 (1.2)	0.70 [0.26; 1.83]	0.4629	0.2622
Latin America	29/584 (5.0)	TZP_ALL 20/584 (3.4)	0.64 [0.36; 1.13]	0.1267	
Europe	9/584 (1.5)	TZP_ALL 7/584 (1.2)	0.79 [0.29; 2.12]	0.6411	
<b>HbA1c at baseline</b>					
<=8.5%	17/584 (2.9)	TZP_ALL 16/584 (2.7)	0.90 [0.46; 1.79]	0.7670	0.7764
>8.5%	31/584 (5.3)	TZP_ALL 18/584 (3.1)	0.55 [0.31; 0.99]	0.0461	
<b>Baseline metformin use</b>					
Yes	44/584 (7.5)	TZP_ALL 29/584 (5.0)	0.64 [0.40; 1.02]	0.0628	0.9089
No	4/584 (0.7)	TZP_ALL 5/584 (0.9)	NE	0.9999	
<b>Duration of diabetes (years)</b>					
<=10	12/584 (2.1)	TZP_ALL 13/584 (2.2)	1.08 [0.49; 2.37]	0.8484	0.8610
>10	36/584 (6.2)	TZP_ALL 21/584 (3.6)	0.55 [0.32; 0.94]	0.0278	
<b>Requirement of insulin optimization</b>					
Yes (Group 1B/2)	39/584 (6.7)	TZP_ALL 28/584 (4.8)	0.68 [0.42; 1.10]	0.1175	0.3863
No (Group 1A)	9/584 (1.5)	TZP_ALL 6/584 (1.0)	0.67 [0.24; 1.88]	0.4450	
<b>BMI group 2 (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
<30	15/584 (2.6)	TZP_ALL 9/584 (1.5)	0.57 [0.25; 1.31]	0.1848	0.1833
>=30 to <35	15/584 (2.6)	TZP_ALL 13/584 (2.2)	0.85 [0.40; 1.78]	0.6625	
>=35	18/584 (3.1)	TZP_ALL 12/584 (2.1)	0.61 [0.30; 1.28]	0.1922	
<b>BMI group 3 (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
<40	40/584 (6.8)	TZP_ALL 30/584 (5.1)	0.73 [0.45; 1.17]	0.1908	0.1830
>=40	8/584 (1.4)	TZP_ALL 4/584 (0.7)	0.43 [0.13; 1.43]	0.1696	
<b>eGFR at baseline (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>					
<60	6/584 (1.0)	TZP_ALL 2/584 (0.3)	NE	0.2761	
>=60	42/584 (7.2)	TZP_ALL 32/584 (5.5)	0.72 [0.46; 1.15]	0.1691	0.8889
<b>Geographic Region</b>					
OECD	26/584 (4.5)	TZP_ALL 12/584 (2.1)	0.43 [0.22; 0.86]	0.0164	

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

Composite kidney endpoint - Time-to-event analysis of composite kidney endpoint  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 15:21 30AUG2023  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)		Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a		p-value for interaction
Non-OECD	22/584 (3.8)	TZP_ALL	22/584 (3.8)	0.97 [0.54; 1.76]	0.9290	0.0586
Pre-trial use of SU/DPP4i						
Yes	12/584 (2.1)	TZP_ALL	12/584 (2.1)	0.90 [0.40; 2.01]	0.7993	
No	36/584 (6.2)	TZP_ALL	22/584 (3.8)	0.60 [0.35; 1.02]	0.0568	

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; CVD = cardiovascular disease

\*a - Hazard ratio, and two-sided 95% CI for comparing tirzepatide arms versus Insulin Lispro 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

Note 1: Composite kidney endpoint is composed of the following: instance of new macroalbuminuria reduction in eGFR by >=40% compared to baseline, end-stage renal disease, renal death.

Note 2: End-stage renal disease is itself a composite endpoint and is comprised of: eGFR <15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, renal transplantation, initiation of chronic dialysis.

Note 3: 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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t2\_gba\_tte\_compkid\_pop1.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t2\_gba\_tte\_compkid\_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

**Anhang 4-G.4.5: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS**

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5

14:30 02AUG2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 7 points							
Overall	161/584 (27.57)	TZP_ALL	243/584 (41.61)	1.509 [1.283, 1.776] <.0001	1.872 [1.465, 2.392] <.0001	0.140 [0.086, 0.194] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.2546
<30 kg/m2	53/182 (29.12)	TZP_ALL	64/177 (36.16)	1.242 [0.920, 1.675] 0.1768	1.379 [0.885, 2.147] 0.1768	0.070 [-0.026, 0.167] 0.1768	
>=30 to <35 kg/m2	54/215 (25.12)	TZP_ALL	92/213 (43.19)	1.720 [1.303, 2.270] 0.0001	2.267 [1.504, 3.417] 0.0001	0.181 [0.093, 0.269] 0.0001	
>=35 kg/m2	54/187 (28.88)	TZP_ALL	87/194 (44.85)	1.553 [1.181, 2.042] 0.0014	2.003 [1.310, 3.061] 0.0014	0.160 [0.064, 0.255] 0.0014	
Baseline BMI Group 3							0.8458
<40 kg/m2	137/508 (26.97)	TZP_ALL	207/504 (41.07)	1.523 [1.276, 1.818] <.0001	1.887 [1.449, 2.459] <.0001	0.141 [0.083, 0.199] <.0001	

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5

14:30 02AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	24/76 (31.58)	TZP_ALL	36/80 (45.00)	1.425 [0.946, 2.147] 0.1007	1.773 [0.922, 3.410] 0.1007	0.134 [-0.017, 0.285] 0.1007	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8725
<=8.5%	61/240 (25.42)	TZP_ALL	95/240 (39.58)	1.557 [1.192, 2.034] 0.0013	1.923 [1.303, 2.837] 0.0013	0.142 [0.059, 0.225] 0.0013	
>8.5%	100/344 (29.07)	TZP_ALL	148/344 (43.02)	1.480 [1.206, 1.817] 0.0002	1.842 [1.344, 2.527] 0.0002	0.140 [0.069, 0.211] 0.0002	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.2041
No	29/84 (34.52)	TZP_ALL	37/91 (40.66)	1.178 [0.801, 1.731] 0.4376	1.299 [0.703, 2.402] 0.4376	0.061 [-0.082, 0.205] 0.4376	
Yes	132/500 (26.40)	TZP_ALL	206/493 (41.78)	1.583 [1.322, 1.894] <.0001	2.001 [1.531, 2.615] <.0001	0.154 [0.096, 0.212] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.1942

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

14:30 02AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	16/52 (30.77)	TZP_ALL	15/46 (32.61)	1.060 [0.592, 1.897] >.9999	1.089 [0.464, 2.554] >.9999	0.018 [-0.166, 0.203] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	145/532 (27.26)	TZP_ALL	228/538 (42.38)	1.555 [1.311, 1.843] <.0001	1.963 [1.519, 2.536] <.0001	0.151 [0.095, 0.208] <.0001	
Duration of Diabetes							0.7069
<=10 years	48/199 (24.12)	TZP_ALL	76/195 (38.97)	1.616 [1.194, 2.187] 0.0017	2.009 [1.302, 3.101] 0.0017	0.149 [0.058, 0.239] 0.0017	
>10 years	113/385 (29.35)	TZP_ALL	167/389 (42.93)	1.463 [1.206, 1.774] <.0001	1.811 [1.345, 2.438] <.0001	0.136 [0.069, 0.203] <.0001	
Geographic Region 2							0.6964
Europe	48/159 (30.19)	TZP_ALL	61/149 (40.94)	1.356 [1.000, 1.840] 0.0566	1.603 [1.001, 2.566] 0.0566	0.108 [0.001, 0.214] 0.0566	
Latin America	97/352 (27.56)	TZP_ALL	159/365 (43.56)	1.581 [1.287, 1.942] <.0001	2.029 [1.485, 2.773] <.0001	0.160 [0.091, 0.229] <.0001	

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

14:30 02AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	16/73 (21.92)	TZP_ALL	23/70 (32.86)	1.499 [0.867, 2.591] 0.1885	1.743 [0.827, 3.675] 0.1885	0.109 [-0.036, 0.255] 0.1885	
Insulin Optimization							0.3512
No (Group 1A)	30/105 (28.57)	TZP_ALL	36/98 (36.73)	1.286 [0.863, 1.916] 0.2329	1.452 [0.805, 2.618] 0.2329	0.082 [-0.047, 0.210] 0.2329	
Yes (Group 1B/2)	131/479 (27.35)	TZP_ALL	207/486 (42.59)	1.557 [1.302, 1.862] <.0001	1.971 [1.505, 2.581] <.0001	0.152 [0.093, 0.212] <.0001	
OECD Countries							0.0153
Non-OECD	101/361 (27.98)	TZP_ALL	175/367 (47.68)	1.704 [1.399, 2.076] <.0001	2.346 [1.725, 3.192] <.0001	0.197 [0.128, 0.266] <.0001	
OECD	60/223 (26.91)	TZP_ALL	68/217 (31.34)	1.165 [0.869, 1.560] 0.3450	1.240 [0.821, 1.872] 0.3450	0.044 [-0.041, 0.129] 0.3450	
Pooled Age Group 1							0.1942

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	114/420 (27.14)	TZP_ALL	186/428 (43.46)	1.601 [1.324, 1.937] <.0001	2.063 [1.547, 2.751] <.0001	0.163 [0.100, 0.227] <.0001	
>=65 Years	47/164 (28.66)	TZP_ALL	57/156 (36.54)	1.275 [0.928, 1.752] 0.1522	1.433 [0.896, 2.293] 0.1522	0.079 [-0.024, 0.181] 0.1522	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6460
N	116/422 (27.49)	TZP_ALL	165/407 (40.54)	1.475 [1.214, 1.792] <.0001	1.799 [1.344, 2.407] <.0001	0.131 [0.067, 0.194] <.0001	
Y	45/162 (27.78)	TZP_ALL	78/177 (44.07)	1.586 [1.177, 2.139] 0.0022	2.048 [1.301, 3.226] 0.0022	0.163 [0.062, 0.263] 0.0022	
Sex							0.2602
Female	98/337 (29.08)	TZP_ALL	163/354 (46.05)	1.583 [1.295, 1.936] <.0001	2.081 [1.520, 2.851] <.0001	0.170 [0.099, 0.241] <.0001	
Male	63/247 (25.51)	TZP_ALL	80/230 (34.78)	1.364 [1.034, 1.799] 0.0283	1.558 [1.050, 2.311] 0.0283	0.093 [0.011, 0.175] 0.0283	



Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_eq5d\_i07\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i07\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 10 points							
Overall	158/584 (27.05)	TZP_ALL	242/584 (41.44)	1.532 [1.299, 1.805] <.0001	1.908 [1.492, 2.440] <.0001	0.144 [0.090, 0.198] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.2739
<30 kg/m2	51/182 (28.02)	TZP_ALL	63/177 (35.59)	1.270 [0.936, 1.724] 0.1407	1.420 [0.908, 2.218] 0.1407	0.076 [-0.020, 0.172] 0.1407	
>=30 to <35 kg/m2	53/215 (24.65)	TZP_ALL	92/213 (43.19)	1.752 [1.324, 2.318] <.0001	2.324 [1.539, 3.509] <.0001	0.185 [0.097, 0.273] <.0001	
>=35 kg/m2	54/187 (28.88)	TZP_ALL	87/194 (44.85)	1.553 [1.181, 2.042] 0.0014	2.003 [1.310, 3.061] 0.0014	0.160 [0.064, 0.255] 0.0014	
Baseline BMI Group 3							0.7985
<40 kg/m2	134/508 (26.38)	TZP_ALL	206/504 (40.87)	1.550 [1.295, 1.854] <.0001	1.929 [1.480, 2.516] <.0001	0.145 [0.087, 0.202] <.0001	

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5

14:45 02AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	24/76 (31.58)	TZP_ALL	36/80 (45.00)	1.425 [0.946, 2.147] 0.1007	1.773 [0.922, 3.410] 0.1007	0.134 [-0.017, 0.285] 0.1007	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9413
<=8.5%	61/240 (25.42)	TZP_ALL	94/240 (39.17)	1.541 [1.179, 2.015] 0.0017	1.889 [1.280, 2.789] 0.0017	0.138 [0.055, 0.220] 0.0017	
>8.5%	97/344 (28.20)	TZP_ALL	148/344 (43.02)	1.526 [1.239, 1.878] <.0001	1.923 [1.400, 2.641] <.0001	0.148 [0.078, 0.219] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.1930
No	28/84 (33.33)	TZP_ALL	36/91 (39.56)	1.187 [0.800, 1.762] 0.4342	1.309 [0.705, 2.429] 0.4342	0.062 [-0.080, 0.205] 0.4342	
Yes	130/500 (26.00)	TZP_ALL	206/493 (41.78)	1.607 [1.341, 1.926] <.0001	2.043 [1.562, 2.671] <.0001	0.158 [0.100, 0.216] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.1789

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

14:45 02AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	16/52 (30.77)	TZP_ALL	15/46 (32.61)	1.060 [0.592, 1.897] >.9999	1.089 [0.464, 2.554] >.9999	0.018 [-0.166, 0.203] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	142/532 (26.69)	TZP_ALL	227/538 (42.19)	1.581 [1.331, 1.878] <.0001	2.005 [1.550, 2.593] <.0001	0.155 [0.099, 0.211] <.0001	
Duration of Diabetes							0.6730
<=10 years	47/199 (23.62)	TZP_ALL	76/195 (38.97)	1.650 [1.216, 2.240] 0.0011	2.065 [1.336, 3.193] 0.0011	0.154 [0.063, 0.244] 0.0011	
>10 years	111/385 (28.83)	TZP_ALL	166/389 (42.67)	1.480 [1.218, 1.798] <.0001	1.838 [1.364, 2.476] <.0001	0.138 [0.072, 0.205] <.0001	
Geographic Region 2							0.6844
Europe	48/159 (30.19)	TZP_ALL	61/149 (40.94)	1.356 [1.000, 1.840] 0.0566	1.603 [1.001, 2.566] 0.0566	0.108 [0.001, 0.214] 0.0566	
Latin America	96/352 (27.27)	TZP_ALL	159/365 (43.56)	1.597 [1.299, 1.964] <.0001	2.058 [1.505, 2.814] <.0001	0.163 [0.094, 0.232] <.0001	

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

14:45 02AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	14/73 (19.18)	TZP_ALL	22/70 (31.43)	1.639 [0.914, 2.940] 0.1229	1.932 [0.894, 4.175] 0.1229	0.123 [-0.019, 0.264] 0.1229	
Insulin Optimization							0.3164
No (Group 1A)	30/105 (28.57)	TZP_ALL	36/98 (36.73)	1.286 [0.863, 1.916] 0.2329	1.452 [0.805, 2.618] 0.2329	0.082 [-0.047, 0.210] 0.2329	
Yes (Group 1B/2)	128/479 (26.72)	TZP_ALL	206/486 (42.39)	1.586 [1.324, 1.901] <.0001	2.017 [1.539, 2.645] <.0001	0.157 [0.097, 0.216] <.0001	
OECD Countries							0.0177
Non-OECD	100/361 (27.70)	TZP_ALL	175/367 (47.68)	1.721 [1.412, 2.099] <.0001	2.379 [1.748, 3.238] <.0001	0.200 [0.131, 0.269] <.0001	
OECD	58/223 (26.01)	TZP_ALL	67/217 (30.88)	1.187 [0.881, 1.599] 0.2906	1.271 [0.839, 1.925] 0.2906	0.049 [-0.036, 0.133] 0.2906	
Pooled Age Group 1							0.1282

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5

14:45 02AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	111/420 (26.43)	TZP_ALL	186/428 (43.46)	1.644 [1.356, 1.994] <.0001	2.140 [1.602, 2.857] <.0001	0.170 [0.107, 0.233] <.0001	
>=65 Years	47/164 (28.66)	TZP_ALL	56/156 (35.90)	1.253 [0.910, 1.725] 0.1884	1.394 [0.871, 2.232] 0.1884	0.072 [-0.030, 0.175] 0.1884	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5005
N	115/422 (27.25)	TZP_ALL	164/407 (40.29)	1.479 [1.216, 1.798] <.0001	1.802 [1.346, 2.412] <.0001	0.130 [0.067, 0.194] <.0001	
Y	43/162 (26.54)	TZP_ALL	78/177 (44.07)	1.660 [1.224, 2.253] 0.0010	2.180 [1.379, 3.447] 0.0010	0.175 [0.075, 0.275] 0.0010	
Sex							0.3451
Female	98/337 (29.08)	TZP_ALL	163/354 (46.05)	1.583 [1.295, 1.936] <.0001	2.081 [1.520, 2.851] <.0001	0.170 [0.099, 0.241] <.0001	
Male	60/247 (24.29)	TZP_ALL	79/230 (34.35)	1.414 [1.065, 1.878] 0.0202	1.631 [1.095, 2.428] 0.0202	0.101 [0.019, 0.182] 0.0202	

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by adjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_eq5d\_i10\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i10\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5

18:55 15JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 15 points							
Overall	86/584 (14.73)	TZP_ALL	155/584 (26.54)	1.802 [1.422, 2.285] <.0001	2.092 [1.560, 2.806] <.0001	0.118 [0.072, 0.164] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.8691
<30 kg/m2	22/182 (12.09)	TZP_ALL	36/177 (20.34)	1.683 [1.032, 2.742] 0.0441	1.857 [1.043, 3.305] 0.0441	0.083 [0.007, 0.158] 0.0441	
>=30 to <35 kg/m2	30/215 (13.95)	TZP_ALL	54/213 (25.35)	1.817 [1.213, 2.722] 0.0034	2.094 [1.278, 3.433] 0.0034	0.114 [0.039, 0.189] 0.0034	
>=35 kg/m2	34/187 (18.18)	TZP_ALL	65/194 (33.51)	1.843 [1.282, 2.649] 0.0007	2.267 [1.408, 3.651] 0.0007	0.153 [0.067, 0.240] 0.0007	
Baseline BMI Group 3							0.4631
<40 kg/m2	71/508 (13.98)	TZP_ALL	123/504 (24.40)	1.746 [1.340, 2.276] <.0001	1.987 [1.439, 2.744] <.0001	0.104 [0.056, 0.152] <.0001	



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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5

18:55 15JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	15/76 (19.74)	TZP_ALL	32/80 (40.00)	2.027 [1.197, 3.432] 0.0085	2.711 [1.319, 5.573] 0.0085	0.203 [0.063, 0.342] 0.0085	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.5646
<=8.5%	38/240 (15.83)	TZP_ALL	63/240 (26.25)	1.658 [1.156, 2.378] 0.0070	1.892 [1.206, 2.968] 0.0070	0.104 [0.032, 0.176] 0.0070	
>8.5%	48/344 (13.95)	TZP_ALL	92/344 (26.74)	1.917 [1.398, 2.627] <.0001	2.251 [1.528, 3.316] <.0001	0.128 [0.069, 0.187] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0538
No	18/84 (21.43)	TZP_ALL	21/91 (23.08)	1.077 [0.618, 1.877] 0.8567	1.100 [0.539, 2.246] 0.8567	0.016 [-0.107, 0.140] 0.8567	
Yes	68/500 (13.60)	TZP_ALL	134/493 (27.18)	1.999 [1.535, 2.602] <.0001	2.371 [1.716, 3.278] <.0001	0.136 [0.086, 0.185] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.8011

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

18:55 15JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	6/52 (11.54)	TZP_ALL	9/46 (19.57)	1.696 [0.653, 4.401] 0.3999	1.865 [0.608, 5.716] 0.3999	0.080 [-0.064, 0.224] 0.3999	
>=60 mL/min/1.73m2	80/532 (15.04)	TZP_ALL	146/538 (27.14)	1.805 [1.413, 2.305] <.0001	2.104 [1.552, 2.853] <.0001	0.121 [0.073, 0.169] <.0001	
Duration of Diabetes							0.8859
<=10 years	28/199 (14.07)	TZP_ALL	51/195 (26.15)	1.859 [1.226, 2.819] 0.0036	2.163 [1.297, 3.607] 0.0036	0.121 [0.042, 0.199] 0.0036	
>10 years	58/385 (15.06)	TZP_ALL	104/389 (26.74)	1.775 [1.330, 2.369] <.0001	2.057 [1.438, 2.944] <.0001	0.117 [0.060, 0.173] <.0001	
Geographic Region 2							0.3813
Europe	26/159 (16.35)	TZP_ALL	39/149 (26.17)	1.601 [1.028, 2.493] 0.0371	1.814 [1.039, 3.165] 0.0371	0.098 [0.007, 0.189] 0.0371	
Latin America	56/352 (15.91)	TZP_ALL	101/365 (27.67)	1.739 [1.299, 2.329] 0.0001	2.022 [1.402, 2.917] 0.0001	0.118 [0.058, 0.177] 0.0001	

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

18:55 15JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	4/73 (5.48)	TZP_ALL	15/70 (21.43)	3.911 [1.364, 11.210] 0.0062	4.705 [1.477, 14.984] 0.0062	0.159 [0.050, 0.269] 0.0062	
Insulin Optimization							0.0627
No (Group 1A)	20/105 (19.05)	TZP_ALL	21/98 (21.43)	1.125 [0.651, 1.944] 0.7280	1.159 [0.584, 2.301] 0.7280	0.024 [-0.087, 0.134] 0.7280	
Yes (Group 1B/2)	66/479 (13.78)	TZP_ALL	134/486 (27.57)	2.001 [1.533, 2.612] <.0001	2.382 [1.717, 3.304] <.0001	0.138 [0.088, 0.188] <.0001	
OECD Countries							0.1770
Non-OECD	55/361 (15.24)	TZP_ALL	111/367 (30.25)	1.985 [1.487, 2.650] <.0001	2.412 [1.677, 3.469] <.0001	0.150 [0.090, 0.210] <.0001	
OECD	31/223 (13.90)	TZP_ALL	44/217 (20.28)	1.459 [0.958, 2.220] 0.0777	1.575 [0.952, 2.606] 0.0777	0.064 [-0.006, 0.134] 0.0777	
Pooled Age Group 1							0.9743

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5

18:55 15JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	65/420 (15.48)	TZP_ALL	118/428 (27.57)	1.781 [1.358, 2.336] <.0001	2.079 [1.481, 2.918] <.0001	0.121 [0.066, 0.176] <.0001	
>=65 Years	21/164 (12.80)	TZP_ALL	37/156 (23.72)	1.852 [1.136, 3.019] 0.0134	2.117 [1.176, 3.812] 0.0134	0.109 [0.025, 0.193] 0.0134	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.4151
N	65/422 (15.40)	TZP_ALL	106/407 (26.04)	1.691 [1.282, 2.231] 0.0002	1.934 [1.370, 2.730] 0.0002	0.106 [0.052, 0.161] 0.0002	
Y	21/162 (12.96)	TZP_ALL	49/177 (27.68)	2.136 [1.342, 3.399] 0.0012	2.570 [1.462, 4.520] 0.0012	0.147 [0.063, 0.231] 0.0012	
Sex							0.3063
Female	61/337 (18.10)	TZP_ALL	103/354 (29.10)	1.607 [1.216, 2.125] 0.0007	1.857 [1.296, 2.661] 0.0007	0.110 [0.047, 0.173] 0.0007	
Male	25/247 (10.12)	TZP_ALL	52/230 (22.61)	2.234 [1.436, 3.475] 0.0003	2.594 [1.548, 4.347] 0.0003	0.125 [0.059, 0.191] 0.0003	

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CV = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF). History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_eq5d\_i15\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i15\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36**

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
14:45 02AUG2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of >= 5 points							
Overall	111/584 (19.01)	TZP_ALL	169/584 (28.94)	1.523 [1.234, 1.879] <.0001	1.735 [1.320, 2.281] <.0001	0.099 [0.051, 0.148] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.8597
<30 kg/m2	35/182 (19.23)	TZP_ALL	48/177 (27.12)	1.410 [0.961, 2.069] 0.0810	1.563 [0.952, 2.565] 0.0810	0.079 [-0.008, 0.166] 0.0810	
>=30 to <35 kg/m2	41/215 (19.07)	TZP_ALL	62/213 (29.11)	1.526 [1.080, 2.158] 0.0175	1.743 [1.110, 2.735] 0.0175	0.100 [0.020, 0.181] 0.0175	
>=35 kg/m2	35/187 (18.72)	TZP_ALL	59/194 (30.41)	1.625 [1.126, 2.345] 0.0090	1.898 [1.177, 3.062] 0.0090	0.117 [0.031, 0.202] 0.0090	
Baseline BMI Group 3							0.2688
<40 kg/m2	98/508 (19.29)	TZP_ALL	141/504 (27.98)	1.450 [1.156, 1.819] 0.0014	1.625 [1.211, 2.180] 0.0014	0.087 [0.035, 0.139] 0.0014	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 14:45 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	13/76 (17.11)	TZP_ALL	28/80 (35.00)	2.046 [1.148, 3.647] 0.0174	2.609 [1.228, 5.543] 0.0174	0.179 [0.044, 0.313] 0.0174	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9997
<=8.5%	46/240 (19.17)	TZP_ALL	70/240 (29.17)	1.522 [1.098, 2.109] 0.0140	1.737 [1.135, 2.657] 0.0140	0.100 [0.024, 0.176] 0.0140	
>8.5%	65/344 (18.90)	TZP_ALL	99/344 (28.78)	1.523 [1.157, 2.005] 0.0031	1.734 [1.214, 2.478] 0.0031	0.099 [0.036, 0.162] 0.0031	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.1653
No	22/84 (26.19)	TZP_ALL	26/91 (28.57)	1.091 [0.672, 1.770] 0.7379	1.127 [0.579, 2.194] 0.7379	0.024 [-0.108, 0.156] 0.7379	
Yes	89/500 (17.80)	TZP_ALL	143/493 (29.01)	1.630 [1.290, 2.058] <.0001	1.887 [1.397, 2.548] <.0001	0.112 [0.060, 0.164] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.7849

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 14:45 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	8/52 (15.38)	TZP_ALL	10/46 (21.74)	1.413 [0.610, 3.276] 0.4452	1.528 [0.546, 4.274] 0.4452	0.064 [-0.091, 0.218] 0.4452	
>=60 mL/min/1.73m2	103/532 (19.36)	TZP_ALL	159/538 (29.55)	1.526 [1.229, 1.896] 0.0001	1.747 [1.316, 2.321] 0.0001	0.102 [0.051, 0.153] 0.0001	
Duration of Diabetes							0.9064
<=10 years	33/199 (16.58)	TZP_ALL	51/195 (26.15)	1.577 [1.067, 2.331] 0.0265	1.782 [1.090, 2.912] 0.0265	0.096 [0.015, 0.176] 0.0265	
>10 years	78/385 (20.26)	TZP_ALL	118/389 (30.33)	1.497 [1.167, 1.920] 0.0016	1.714 [1.233, 2.382] 0.0016	0.101 [0.040, 0.162] 0.0016	
Geographic Region 2							0.4797
Europe	26/159 (16.35)	TZP_ALL	40/149 (26.85)	1.642 [1.057, 2.550] 0.0268	1.877 [1.078, 3.270] 0.0268	0.105 [0.013, 0.196] 0.0268	
Latin America	72/352 (20.45)	TZP_ALL	116/365 (31.78)	1.554 [1.204, 2.005] 0.0007	1.812 [1.289, 2.545] 0.0007	0.113 [0.050, 0.177] 0.0007	



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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 14:45 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	13/73 (17.81)	TZP_ALL	13/70 (18.57)	1.043 [0.520, 2.090] >.9999	1.053 [0.450, 2.463] >.9999	0.008 [-0.119, 0.134] >.9999	
Insulin Optimization							0.1382
No (Group 1A)	22/105 (20.95)	TZP_ALL	22/98 (22.45)	1.071 [0.635, 1.807] 0.8652	1.092 [0.560, 2.130] 0.8652	0.015 [-0.099, 0.128] 0.8652	
Yes (Group 1B/2)	89/479 (18.58)	TZP_ALL	147/486 (30.25)	1.628 [1.292, 2.051] <.0001	1.900 [1.407, 2.567] <.0001	0.117 [0.063, 0.170] <.0001	
OECD Countries							0.4760
Non-OECD	71/361 (19.67)	TZP_ALL	115/367 (31.34)	1.593 [1.231, 2.062] 0.0003	1.864 [1.326, 2.620] 0.0003	0.117 [0.054, 0.179] 0.0003	
OECD	40/223 (17.94)	TZP_ALL	54/217 (24.88)	1.387 [0.964, 1.996] 0.0817	1.516 [0.957, 2.401] 0.0817	0.069 [-0.007, 0.146] 0.0817	
Pooled Age Group 1							0.5027

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 14:45 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	80/420 (19.05)	TZP_ALL	119/428 (27.80)	1.460 [1.138, 1.873] 0.0027	1.637 [1.186, 2.260] 0.0027	0.088 [0.031, 0.144] 0.0027	
>=65 Years	31/164 (18.90)	TZP_ALL	50/156 (32.05)	1.696 [1.147, 2.506] 0.0072	2.024 [1.208, 3.389] 0.0072	0.131 [0.037, 0.226] 0.0072	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8576
N	83/422 (19.67)	TZP_ALL	123/407 (30.22)	1.537 [1.205, 1.959] 0.0005	1.769 [1.285, 2.436] 0.0005	0.106 [0.047, 0.164] 0.0005	
Y	28/162 (17.28)	TZP_ALL	46/177 (25.99)	1.504 [0.989, 2.285] 0.0651	1.680 [0.991, 2.849] 0.0651	0.087 [0.000, 0.174] 0.0651	
Sex							0.9499
Female	71/337 (21.07)	TZP_ALL	112/354 (31.64)	1.502 [1.161, 1.942] 0.0019	1.734 [1.229, 2.447] 0.0019	0.106 [0.041, 0.171] 0.0019	
Male	40/247 (16.19)	TZP_ALL	57/230 (24.78)	1.530 [1.065, 2.198] 0.0228	1.705 [1.085, 2.679] 0.0228	0.086 [0.014, 0.158] 0.0228	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of  $\geq 9.6$  points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
18:54 15JUN2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of $\geq 9.6$ points							
Overall	61/584 (10.45)	TZP_ALL	97/584 (16.61)	1.590 [1.179, 2.144] 0.0027	1.708 [1.212, 2.407] 0.0027	0.062 [0.023, 0.101] 0.0027	
Baseline BMI Group 2							0.8416
<30 kg/m2	19/182 (10.44)	TZP_ALL	26/177 (14.69)	1.407 [0.808, 2.449] 0.2651	1.477 [0.785, 2.778] 0.2651	0.042 [-0.026, 0.111] 0.2651	
$\geq 30$ to <35 kg/m2	22/215 (10.23)	TZP_ALL	38/213 (17.84)	1.743 [1.068, 2.845] 0.0260	1.905 [1.084, 3.347] 0.0260	0.076 [0.011, 0.142] 0.0260	
$\geq 35$ kg/m2	20/187 (10.70)	TZP_ALL	33/194 (17.01)	1.590 [0.948, 2.669] 0.0779	1.711 [0.943, 3.106] 0.0779	0.063 [-0.006, 0.132] 0.0779	
Baseline BMI Group 3							0.7210
<40 kg/m2	52/508 (10.24)	TZP_ALL	80/504 (15.87)	1.551 [1.119, 2.150] 0.0088	1.655 [1.139, 2.403] 0.0088	0.056 [0.015, 0.098] 0.0088	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 18:54 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	9/76 (11.84)	TZP_ALL	17/80 (21.25)	1.794 [0.852, 3.778] 0.1355	2.009 [0.835, 4.834] 0.1355	0.094 [-0.021, 0.209] 0.1355	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.5490
<=8.5%	28/240 (11.67)	TZP_ALL	40/240 (16.67)	1.429 [0.912, 2.237] 0.1495	1.514 [0.900, 2.547] 0.1495	0.050 [-0.012, 0.112] 0.1495	
>8.5%	33/344 (9.59)	TZP_ALL	57/344 (16.57)	1.727 [1.156, 2.582] 0.0090	1.872 [1.184, 2.958] 0.0090	0.070 [0.020, 0.120] 0.0090	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6863
No	12/84 (14.29)	TZP_ALL	18/91 (19.78)	1.385 [0.710, 2.699] 0.4228	1.479 [0.665, 3.292] 0.4228	0.055 [-0.056, 0.166] 0.4228	
Yes	49/500 (9.80)	TZP_ALL	79/493 (16.02)	1.635 [1.171, 2.284] 0.0044	1.756 [1.200, 2.570] 0.0044	0.062 [0.021, 0.104] 0.0044	
Baseline eGFR Group 1							0.1113

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 18:54 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	6/52 (11.54)	TZP_ALL	3/46 (6.52)	0.565 [0.150, 2.133] 0.4947	0.535 [0.126, 2.273] 0.4947	-0.050 [-0.163, 0.062] 0.4947	
>=60 mL/min/1.73m2	55/532 (10.34)	TZP_ALL	94/538 (17.47)	1.690 [1.239, 2.305] 0.0008	1.836 [1.285, 2.624] 0.0008	0.071 [0.030, 0.113] 0.0008	
Duration of Diabetes							0.2326
<=10 years	21/199 (10.55)	TZP_ALL	25/195 (12.82)	1.215 [0.704, 2.096] 0.5320	1.246 [0.673, 2.310] 0.5320	0.023 [-0.041, 0.086] 0.5320	
>10 years	40/385 (10.39)	TZP_ALL	72/389 (18.51)	1.781 [1.243, 2.553] 0.0015	1.959 [1.293, 2.968] 0.0015	0.081 [0.032, 0.130] 0.0015	
Geographic Region 2							0.3416
Europe	17/159 (10.69)	TZP_ALL	24/149 (16.11)	1.507 [0.844, 2.690] 0.1815	1.604 [0.824, 3.122] 0.1815	0.054 [-0.022, 0.130] 0.1815	
Latin America	39/352 (11.08)	TZP_ALL	70/365 (19.18)	1.731 [1.204, 2.489] 0.0026	1.904 [1.248, 2.906] 0.0026	0.081 [0.029, 0.133] 0.0026	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
18:54 15JUN2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	5/73 (6.85)	TZP_ALL	3/70 (4.29)	0.626 [0.155, 2.520] 0.7191	0.609 [0.140, 2.650] 0.7191	-0.026 [-0.101, 0.049] 0.7191	
Insulin Optimization							0.3476
No (Group 1A)	12/105 (11.43)	TZP_ALL	13/98 (13.27)	1.161 [0.557, 2.420] 0.8313	1.185 [0.513, 2.740] 0.8313	0.018 [-0.072, 0.109] 0.8313	
Yes (Group 1B/2)	49/479 (10.23)	TZP_ALL	84/486 (17.28)	1.690 [1.216, 2.348] 0.0015	1.834 [1.257, 2.675] 0.0015	0.071 [0.027, 0.114] 0.0015	
OECD Countries							0.4190
Non-OECD	41/361 (11.36)	TZP_ALL	71/367 (19.35)	1.703 [1.193, 2.432] 0.0029	1.872 [1.235, 2.837] 0.0029	0.080 [0.028, 0.132] 0.0029	
OECD	20/223 (8.97)	TZP_ALL	26/217 (11.98)	1.336 [0.769, 2.321] 0.3507	1.382 [0.747, 2.557] 0.3507	0.030 [-0.027, 0.087] 0.3507	
Pooled Age Group 1							0.7963

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
18:54 15JUN2023  
PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	45/420 (10.71)	TZP_ALL	71/428 (16.59)	1.548 [1.093, 2.194] 0.0162	1.657 [1.110, 2.474] 0.0162	0.059 [0.013, 0.105] 0.0162	
>=65 Years	16/164 (9.76)	TZP_ALL	26/156 (16.67)	1.708 [0.954, 3.060] 0.0710	1.850 [0.951, 3.600] 0.0710	0.069 [-0.005, 0.143] 0.0710	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5247
N	45/422 (10.66)	TZP_ALL	73/407 (17.94)	1.682 [1.191, 2.376] 0.0029	1.831 [1.228, 2.731] 0.0029	0.073 [0.025, 0.120] 0.0029	
Y	16/162 (9.88)	TZP_ALL	24/177 (13.56)	1.373 [0.757, 2.491] 0.3162	1.431 [0.731, 2.803] 0.3162	0.037 [-0.031, 0.105] 0.3162	
Sex							0.6133
Female	40/337 (11.87)	TZP_ALL	69/354 (19.49)	1.642 [1.146, 2.353] 0.0066	1.798 [1.179, 2.742] 0.0066	0.076 [0.022, 0.130] 0.0066	
Male	21/247 (8.50)	TZP_ALL	28/230 (12.17)	1.432 [0.837, 2.449] 0.2274	1.492 [0.821, 2.709] 0.2274	0.037 [-0.018, 0.091] 0.2274	



Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF). History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 14:46 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 5 points							
Overall	99/584 (16.95)	TZP_ALL	144/584 (24.66)	1.455 [1.157, 1.828] 0.0015	1.603 [1.204, 2.135] 0.0015	0.077 [0.031, 0.123] 0.0015	
Baseline BMI Group 2							0.1517
<30 kg/m2	33/182 (18.13)	TZP_ALL	33/177 (18.64)	1.028 [0.665, 1.590] >.9999	1.035 [0.607, 1.765] >.9999	0.005 [-0.075, 0.085] >.9999	
>=30 to <35 kg/m2	30/215 (13.95)	TZP_ALL	54/213 (25.35)	1.817 [1.213, 2.722] 0.0034	2.094 [1.278, 3.433] 0.0034	0.114 [0.039, 0.189] 0.0034	
>=35 kg/m2	36/187 (19.25)	TZP_ALL	57/194 (29.38)	1.526 [1.059, 2.200] 0.0236	1.745 [1.083, 2.812] 0.0236	0.101 [0.016, 0.187] 0.0236	
Baseline BMI Group 3							0.3745
<40 kg/m2	84/508 (16.54)	TZP_ALL	116/504 (23.02)	1.392 [1.082, 1.791] 0.0114	1.509 [1.104, 2.063] 0.0114	0.065 [0.016, 0.114] 0.0114	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 14:46 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	15/76 (19.74)	TZP_ALL	28/80 (35.00)	1.773 [1.030, 3.052] 0.0480	2.190 [1.057, 4.535] 0.0480	0.153 [0.015, 0.290] 0.0480	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3729
<=8.5%	39/240 (16.25)	TZP_ALL	64/240 (26.67)	1.641 [1.150, 2.342] 0.0074	1.874 [1.199, 2.929] 0.0074	0.104 [0.031, 0.177] 0.0074	
>8.5%	60/344 (17.44)	TZP_ALL	80/344 (23.26)	1.333 [0.988, 1.799] 0.0717	1.434 [0.986, 2.086] 0.0717	0.058 [-0.002, 0.118] 0.0717	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.1040
No	13/84 (15.48)	TZP_ALL	31/91 (34.07)	2.201 [1.238, 3.915] 0.0053	2.822 [1.356, 5.874] 0.0053	0.186 [0.062, 0.310] 0.0053	
Yes	86/500 (17.20)	TZP_ALL	113/493 (22.92)	1.333 [1.036, 1.713] 0.0264	1.432 [1.047, 1.958] 0.0264	0.057 [0.008, 0.107] 0.0264	
Baseline eGFR Group 1							0.7223

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 14:46 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	8/52 (15.38)	TZP_ALL	12/46 (26.09)	1.696 [0.761, 3.781] 0.2169	1.941 [0.714, 5.278] 0.2169	0.107 [-0.053, 0.267] 0.2169	
>=60 mL/min/1.73m2	91/532 (17.11)	TZP_ALL	132/538 (24.54)	1.434 [1.130, 1.821] 0.0033	1.576 [1.168, 2.125] 0.0033	0.074 [0.026, 0.123] 0.0033	
Duration of Diabetes							0.5469
<=10 years	34/199 (17.09)	TZP_ALL	44/195 (22.56)	1.321 [0.884, 1.973] 0.2061	1.414 [0.859, 2.329] 0.2061	0.055 [-0.024, 0.133] 0.2061	
>10 years	65/385 (16.88)	TZP_ALL	100/389 (25.71)	1.523 [1.152, 2.012] 0.0029	1.703 [1.200, 2.418] 0.0029	0.088 [0.031, 0.146] 0.0029	
Geographic Region 2							0.1029
Europe	30/159 (18.87)	TZP_ALL	37/149 (24.83)	1.316 [0.859, 2.016] 0.2163	1.421 [0.824, 2.447] 0.2163	0.060 [-0.033, 0.152] 0.2163	
Latin America	55/352 (15.63)	TZP_ALL	97/365 (26.58)	1.701 [1.264, 2.288] 0.0004	1.954 [1.350, 2.829] 0.0004	0.110 [0.050, 0.169] 0.0004	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 14:46 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	14/73 (19.18)	TZP_ALL	10/70 (14.29)	0.745 [0.355, 1.565] 0.5054	0.702 [0.289, 1.706] 0.5054	-0.049 [-0.171, 0.073] 0.5054	
Insulin Optimization							0.9338
No (Group 1A)	14/105 (13.33)	TZP_ALL	19/98 (19.39)	1.454 [0.772, 2.739] 0.2594	1.563 [0.736, 3.320] 0.2594	0.061 [-0.041, 0.162] 0.2594	
Yes (Group 1B/2)	85/479 (17.75)	TZP_ALL	125/486 (25.72)	1.449 [1.135, 1.852] 0.0030	1.605 [1.177, 2.189] 0.0030	0.080 [0.028, 0.132] 0.0030	
OECD Countries							0.0482
Non-OECD	61/361 (16.90)	TZP_ALL	105/367 (28.61)	1.693 [1.280, 2.240] 0.0002	1.971 [1.380, 2.815] 0.0002	0.117 [0.057, 0.177] 0.0002	
OECD	38/223 (17.04)	TZP_ALL	39/217 (17.97)	1.055 [0.703, 1.583] 0.8033	1.067 [0.652, 1.744] 0.8033	0.009 [-0.062, 0.080] 0.8033	
Pooled Age Group 1							0.4203

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 14:46 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	72/420 (17.14)	TZP_ALL	112/428 (26.17)	1.526 [1.173, 1.987] 0.0015	1.713 [1.228, 2.390] 0.0015	0.090 [0.035, 0.145] 0.0015	
>=65 Years	27/164 (16.46)	TZP_ALL	32/156 (20.51)	1.246 [0.784, 1.979] 0.3884	1.309 [0.743, 2.308] 0.3884	0.040 [-0.045, 0.126] 0.3884	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.3280
N	69/422 (16.35)	TZP_ALL	104/407 (25.55)	1.563 [1.190, 2.052] 0.0012	1.756 [1.249, 2.469] 0.0012	0.092 [0.037, 0.147] 0.0012	
Y	30/162 (18.52)	TZP_ALL	40/177 (22.60)	1.220 [0.800, 1.862] 0.4205	1.285 [0.756, 2.183] 0.4205	0.041 [-0.045, 0.127] 0.4205	
Sex							0.9072
Female	64/337 (18.99)	TZP_ALL	97/354 (27.40)	1.443 [1.092, 1.906] 0.0092	1.610 [1.125, 2.305] 0.0092	0.084 [0.022, 0.147] 0.0092	
Male	35/247 (14.17)	TZP_ALL	47/230 (20.43)	1.442 [0.968, 2.149] 0.0887	1.556 [0.962, 2.515] 0.0887	0.063 [-0.005, 0.131] 0.0887	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 18:08 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 9.7 points							
Overall	43/584 (7.36)	TZP_ALL	59/584 (10.10)	1.372 [0.942, 1.998] 0.1197	1.414 [0.937, 2.132] 0.1197	0.027 [-0.005, 0.060] 0.1197	
Baseline BMI Group 2							0.0421
<30 kg/m2	19/182 (10.44)	TZP_ALL	12/177 (6.78)	0.649 [0.325, 1.298] 0.2609	0.624 [0.293, 1.327] 0.2609	-0.037 [-0.094, 0.021] 0.2609	
>=30 to <35 kg/m2	10/215 (4.65)	TZP_ALL	20/213 (9.39)	2.019 [0.968, 4.210] 0.0601	2.124 [0.970, 4.653] 0.0601	0.047 [-0.001, 0.096] 0.0601	
>=35 kg/m2	14/187 (7.49)	TZP_ALL	27/194 (13.92)	1.859 [1.007, 3.433] 0.0479	1.998 [1.013, 3.942] 0.0479	0.064 [0.003, 0.126] 0.0479	
Baseline BMI Group 3							0.2929
<40 kg/m2	36/508 (7.09)	TZP_ALL	44/504 (8.73)	1.232 [0.807, 1.880] 0.3529	1.254 [0.793, 1.984] 0.3529	0.016 [-0.017, 0.050] 0.3529	



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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 18:08 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	7/76 (9.21)	TZP_ALL	15/80 (18.75)	2.036 [0.878, 4.717] 0.1087	2.275 [0.872, 5.935] 0.1087	0.095 [-0.012, 0.203] 0.1087	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.6774
<=8.5%	15/240 (6.25)	TZP_ALL	23/240 (9.58)	1.533 [0.820, 2.866] 0.2363	1.590 [0.808, 3.128] 0.2363	0.033 [-0.015, 0.082] 0.2363	
>8.5%	28/344 (8.14)	TZP_ALL	36/344 (10.47)	1.286 [0.803, 2.059] 0.3583	1.319 [0.786, 2.215] 0.3583	0.023 [-0.020, 0.067] 0.3583	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7907
No	6/84 (7.14)	TZP_ALL	8/91 (8.79)	1.231 [0.446, 3.400] 0.7843	1.253 [0.416, 3.774] 0.7843	0.016 [-0.064, 0.097] 0.7843	
Yes	37/500 (7.40)	TZP_ALL	51/493 (10.34)	1.398 [0.933, 2.095] 0.1179	1.444 [0.927, 2.248] 0.1179	0.029 [-0.006, 0.065] 0.1179	
Baseline eGFR Group 1							0.7414

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 18:08 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	4/52 (7.69)	TZP_ALL	6/46 (13.04)	1.696 [0.510, 5.637] 0.5084	1.800 [0.475, 6.826] 0.5084	0.054 [-0.068, 0.175] 0.5084	
>=60 mL/min/1.73m2	39/532 (7.33)	TZP_ALL	53/538 (9.85)	1.344 [0.905, 1.996] 0.1566	1.381 [0.897, 2.128] 0.1566	0.025 [-0.008, 0.059] 0.1566	
Duration of Diabetes							0.1444
<=10 years	16/199 (8.04)	TZP_ALL	14/195 (7.18)	0.893 [0.448, 1.779] 0.8500	0.885 [0.420, 1.866] 0.8500	-0.009 [-0.061, 0.044] 0.8500	
>10 years	27/385 (7.01)	TZP_ALL	45/389 (11.57)	1.650 [1.046, 2.602] 0.0350	1.734 [1.053, 2.858] 0.0350	0.046 [0.005, 0.086] 0.0350	
Geographic Region 2							0.0869
Europe	11/159 (6.92)	TZP_ALL	12/149 (8.05)	1.164 [0.530, 2.557] 0.8290	1.179 [0.503, 2.759] 0.8290	0.011 [-0.048, 0.070] 0.8290	
Latin America	24/352 (6.82)	TZP_ALL	44/365 (12.05)	1.768 [1.099, 2.844] 0.0212	1.873 [1.113, 3.153] 0.0212	0.052 [0.010, 0.095] 0.0212	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 18:08 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	8/73 (10.96)	TZP_ALL	3/70 (4.29)	0.391 [0.108, 1.415] 0.2092	0.364 [0.092, 1.432] 0.2092	-0.067 [-0.153, 0.019] 0.2092	
Insulin Optimization							0.0979
No (Group 1A)	10/105 (9.52)	TZP_ALL	6/98 (6.12)	0.643 [0.243, 1.703] 0.4403	0.620 [0.216, 1.774] 0.4403	-0.034 [-0.108, 0.040] 0.4403	
Yes (Group 1B/2)	33/479 (6.89)	TZP_ALL	53/486 (10.91)	1.583 [1.044, 2.399] 0.0317	1.654 [1.050, 2.606] 0.0317	0.040 [0.004, 0.076] 0.0317	
OECD Countries							0.2322
Non-OECD	28/361 (7.76)	TZP_ALL	45/367 (12.26)	1.581 [1.009, 2.476] 0.0484	1.662 [1.012, 2.729] 0.0484	0.045 [0.002, 0.088] 0.0484	
OECD	15/223 (6.73)	TZP_ALL	14/217 (6.45)	0.959 [0.474, 1.939] >.9999	0.956 [0.450, 2.032] >.9999	-0.003 [-0.049, 0.044] >.9999	
Pooled Age Group 1							0.3151

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 18:08 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	31/420 (7.38)	TZP_ALL	48/428 (11.21)	1.519 [0.987, 2.338] 0.0591	1.585 [0.987, 2.544] 0.0591	0.038 [-0.001, 0.077] 0.0591	
>=65 Years	12/164 (7.32)	TZP_ALL	11/156 (7.05)	0.964 [0.438, 2.120] >.9999	0.961 [0.411, 2.246] >.9999	-0.003 [-0.059, 0.054] >.9999	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.1799
N	34/422 (8.06)	TZP_ALL	38/407 (9.34)	1.159 [0.745, 1.803] 0.5391	1.175 [0.724, 1.907] 0.5391	0.013 [-0.026, 0.051] 0.5391	
Y	9/162 (5.56)	TZP_ALL	21/177 (11.86)	2.136 [1.008, 4.527] 0.0545	2.288 [1.016, 5.155] 0.0545	0.063 [0.004, 0.122] 0.0545	
Sex							0.5096
Female	30/337 (8.90)	TZP_ALL	39/354 (11.02)	1.238 [0.788, 1.945] 0.3763	1.267 [0.768, 2.092] 0.3763	0.021 [-0.023, 0.066] 0.3763	
Male	13/247 (5.26)	TZP_ALL	20/230 (8.70)	1.652 [0.841, 3.244] 0.1521	1.714 [0.832, 3.531] 0.1521	0.034 [-0.012, 0.080] 0.1521	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF). History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.7: Jegliche unerwünschte Ereignisse**

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 12:49 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs ADVERSE EVENTS							
Overall	318/584 (54.45)	TZP_ALL	423/584 (72.43)	1.330 [1.216, 1.455] <.0001	2.198 [1.722, 2.805] <.0001	0.180 [0.126, 0.234] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.6876
<30 kg/m2	103/182 (56.59)	TZP_ALL	137/177 (77.40)	1.368 [1.177, 1.589] <.0001	2.627 [1.661, 4.154] <.0001	0.208 [0.113, 0.303] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	119/215 (55.35)	TZP_ALL	153/213 (71.83)	1.298 [1.121, 1.503] 0.0004	2.057 [1.376, 3.074] 0.0004	0.165 [0.075, 0.255] 0.0004	
>=35 kg/m2	96/187 (51.34)	TZP_ALL	133/194 (68.56)	1.335 [1.128, 1.581] 0.0008	2.067 [1.362, 3.137] 0.0008	0.172 [0.075, 0.269] 0.0008	
Baseline BMI Group 3							0.2915
<40 kg/m2	275/508 (54.13)	TZP_ALL	369/504 (73.21)	1.352 [1.229, 1.489] <.0001	2.316 [1.780, 3.013] <.0001	0.191 [0.133, 0.249] <.0001	

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

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 12:49 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	43/76 (56.58)	TZP_ALL	54/80 (67.50)	1.193 [0.930, 1.530] 0.1876	1.594 [0.831, 3.058] 0.1876	0.109 [-0.042, 0.261] 0.1876	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3813
<=8.5%	130/240 (54.17)	TZP_ALL	167/240 (69.58)	1.285 [1.113, 1.483] 0.0007	1.936 [1.331, 2.814] 0.0007	0.154 [0.068, 0.240] 0.0007	
>8.5%	188/344 (54.65)	TZP_ALL	256/344 (74.42)	1.362 [1.214, 1.527] <.0001	2.414 [1.749, 3.331] <.0001	0.198 [0.128, 0.268] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0036
No	39/84 (46.43)	TZP_ALL	76/91 (83.52)	1.799 [1.405, 2.303] <.0001	5.846 [2.902, 11.777] <.0001	0.371 [0.240, 0.502] <.0001	
Yes	279/500 (55.80)	TZP_ALL	347/493 (70.39)	1.261 [1.145, 1.390] <.0001	1.883 [1.449, 2.446] <.0001	0.146 [0.087, 0.205] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.6508

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

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 12:49 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	28/52 (53.85)	TZP_ALL	35/46 (76.09)	1.413 [1.048, 1.906] 0.0340	2.727 [1.143, 6.507] 0.0340	0.222 [0.039, 0.406] 0.0340	
>=60 mL/min/1.73m2	290/532 (54.51)	TZP_ALL	388/538 (72.12)	1.323 [1.205, 1.453] <.0001	2.159 [1.674, 2.783] <.0001	0.176 [0.119, 0.233] <.0001	
Duration of Diabetes							0.6832
<=10 years	98/199 (49.25)	TZP_ALL	130/195 (66.67)	1.354 [1.139, 1.609] 0.0005	2.061 [1.372, 3.097] 0.0005	0.174 [0.078, 0.270] 0.0005	
>10 years	220/385 (57.14)	TZP_ALL	293/389 (75.32)	1.318 [1.188, 1.462] <.0001	2.289 [1.685, 3.110] <.0001	0.182 [0.116, 0.247] <.0001	
Geographic Region 2							0.0347
Europe	84/159 (52.83)	TZP_ALL	89/149 (59.73)	1.131 [0.928, 1.377] 0.2510	1.324 [0.843, 2.081] 0.2510	0.069 [-0.042, 0.180] 0.2510	
Latin America	191/352 (54.26)	TZP_ALL	279/365 (76.44)	1.409 [1.260, 1.575] <.0001	2.735 [1.986, 3.766] <.0001	0.222 [0.154, 0.290] <.0001	



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

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 12:49 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	43/73 (58.90)	TZP_ALL	55/70 (78.57)	1.334 [1.063, 1.674] 0.0125	2.558 [1.224, 5.346] 0.0125	0.197 [0.048, 0.345] 0.0125	
Insulin Optimization							0.9942
No (Group 1A)	52/105 (49.52)	TZP_ALL	67/98 (68.37)	1.380 [1.091, 1.747] 0.0070	2.203 [1.243, 3.904] 0.0070	0.188 [0.056, 0.321] 0.0070	
Yes (Group 1B/2)	266/479 (55.53)	TZP_ALL	356/486 (73.25)	1.319 [1.198, 1.453] <.0001	2.193 [1.674, 2.872] <.0001	0.177 [0.118, 0.237] <.0001	
OECD Countries							0.0547
Non-OECD	180/361 (49.86)	TZP_ALL	266/367 (72.48)	1.454 [1.288, 1.641] <.0001	2.648 [1.946, 3.605] <.0001	0.226 [0.157, 0.295] <.0001	
OECD	138/223 (61.88)	TZP_ALL	157/217 (72.35)	1.169 [1.025, 1.334] 0.0201	1.612 [1.078, 2.409] 0.0201	0.105 [0.017, 0.192] 0.0201	
Pooled Age Group 1							0.8352

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

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 12:49 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	238/420 (56.67)	TZP_ALL	316/428 (73.83)	1.303 [1.178, 1.441] <.0001	2.158 [1.616, 2.881] <.0001	0.172 [0.109, 0.235] <.0001	
>=65 Years	80/164 (48.78)	TZP_ALL	107/156 (68.59)	1.406 [1.163, 1.699] 0.0004	2.293 [1.453, 3.618] 0.0004	0.198 [0.092, 0.304] 0.0004	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6507
N	230/422 (54.50)	TZP_ALL	298/407 (73.22)	1.343 [1.209, 1.492] <.0001	2.282 [1.706, 3.054] <.0001	0.187 [0.123, 0.251] <.0001	
Y	88/162 (54.32)	TZP_ALL	125/177 (70.62)	1.300 [1.097, 1.541] 0.0024	2.021 [1.292, 3.162] 0.0024	0.163 [0.061, 0.265] 0.0024	
Sex							0.7096
Female	191/337 (56.68)	TZP_ALL	265/354 (74.86)	1.321 [1.182, 1.476] <.0001	2.276 [1.648, 3.143] <.0001	0.182 [0.112, 0.251] <.0001	
Male	127/247 (51.42)	TZP_ALL	158/230 (68.70)	1.336 [1.151, 1.551] 0.0001	2.073 [1.426, 3.014] 0.0001	0.173 [0.086, 0.259] 0.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_teae\_2arm\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_teae\_2arm\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 12:51 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity SEVERE							
Overall	59/584 (10.10)	TZP_ALL	56/584 (9.59)	0.949 [0.671, 1.343] 0.8444	0.944 [0.642, 1.387] 0.8444	-0.005 [-0.039, 0.029] 0.8444	
Baseline BMI Group 2							0.4026
<30 kg/m2	22/182 (12.09)	TZP_ALL	25/177 (14.12)	1.168 [0.685, 1.994] 0.6396	1.196 [0.647, 2.211] 0.6396	0.020 [-0.049, 0.090] 0.6396	
>=30 to <35 kg/m2	20/215 (9.30)	TZP_ALL	20/213 (9.39)	1.009 [0.559, 1.821] >.9999	1.010 [0.527, 1.937] >.9999	0.001 [-0.054, 0.056] >.9999	
>=35 kg/m2	17/187 (9.09)	TZP_ALL	11/194 (5.67)	0.624 [0.300, 1.296] 0.2404	0.601 [0.274, 1.320] 0.2404	-0.034 [-0.087, 0.018] 0.2404	
Baseline BMI Group 3							0.3772
<40 kg/m2	51/508 (10.04)	TZP_ALL	51/504 (10.12)	1.008 [0.698, 1.456] >.9999	1.009 [0.670, 1.519] >.9999	0.001 [-0.036, 0.038] >.9999	

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

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 12:51 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	8/76 (10.53)	TZP_ALL	5/80 (6.25)	0.594 [0.203, 1.735] 0.3938	0.567 [0.177, 1.816] 0.3938	-0.043 [-0.130, 0.044] 0.3938	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3007
<=8.5%	22/240 (9.17)	TZP_ALL	26/240 (10.83)	1.182 [0.690, 2.026] 0.6485	1.204 [0.662, 2.190] 0.6485	0.017 [-0.037, 0.070] 0.6485	
>8.5%	37/344 (10.76)	TZP_ALL	30/344 (8.72)	0.811 [0.513, 1.282] 0.4406	0.793 [0.478, 1.316] 0.4406	-0.020 [-0.065, 0.024] 0.4406	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3978
No	12/84 (14.29)	TZP_ALL	16/91 (17.58)	1.231 [0.619, 2.447] 0.6805	1.280 [0.566, 2.893] 0.6805	0.033 [-0.075, 0.141] 0.6805	
Yes	47/500 (9.40)	TZP_ALL	40/493 (8.11)	0.863 [0.577, 1.291] 0.5019	0.851 [0.547, 1.323] 0.5019	-0.013 [-0.048, 0.022] 0.5019	
Baseline eGFR Group 1							0.6975

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

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 12:51 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	11/52 (21.15)	TZP_ALL	8/46 (17.39)	0.822 [0.362, 1.866] 0.7988	0.785 [0.285, 2.159] 0.7988	-0.038 [-0.194, 0.118] 0.7988	
>=60 mL/min/1.73m2	48/532 (9.02)	TZP_ALL	48/538 (8.92)	0.989 [0.675, 1.448] >.9999	0.988 [0.649, 1.502] >.9999	-0.001 [-0.035, 0.033] >.9999	
Duration of Diabetes							0.3763
<=10 years	16/199 (8.04)	TZP_ALL	11/195 (5.64)	0.702 [0.334, 1.473] 0.4263	0.684 [0.309, 1.513] 0.4263	-0.024 [-0.074, 0.026] 0.4263	
>10 years	43/385 (11.17)	TZP_ALL	45/389 (11.57)	1.036 [0.699, 1.535] 0.9100	1.040 [0.667, 1.622] 0.9100	0.004 [-0.041, 0.049] 0.9100	
Geographic Region 2							0.1308
Europe	14/159 (8.81)	TZP_ALL	7/149 (4.70)	0.534 [0.221, 1.285] 0.1789	0.511 [0.200, 1.302] 0.1789	-0.041 [-0.097, 0.015] 0.1789	
Latin America	35/352 (9.94)	TZP_ALL	44/365 (12.05)	1.212 [0.797, 1.843] 0.4045	1.241 [0.776, 1.987] 0.4045	0.021 [-0.025, 0.067] 0.4045	

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

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 12:51 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	10/73 (13.70)	TZP_ALL	5/70 (7.14)	0.521 [0.188, 1.449] 0.2766	0.485 [0.157, 1.497] 0.2766	-0.066 [-0.165, 0.034] 0.2766	
Insulin Optimization							0.4120
No (Group 1A)	10/105 (9.52)	TZP_ALL	12/98 (12.24)	1.286 [0.582, 2.841] 0.6526	1.326 [0.545, 3.223] 0.6526	0.027 [-0.059, 0.113] 0.6526	
Yes (Group 1B/2)	49/479 (10.23)	TZP_ALL	44/486 (9.05)	0.885 [0.601, 1.303] 0.5859	0.874 [0.569, 1.340] 0.5859	-0.012 [-0.049, 0.025] 0.5859	
OECD Countries							0.9698
Non-OECD	35/361 (9.70)	TZP_ALL	34/367 (9.26)	0.956 [0.610, 1.497] 0.8996	0.951 [0.579, 1.562] 0.8996	-0.004 [-0.047, 0.038] 0.8996	
OECD	24/223 (10.76)	TZP_ALL	22/217 (10.14)	0.942 [0.545, 1.629] 0.8769	0.935 [0.508, 1.724] 0.8769	-0.006 [-0.063, 0.051] 0.8769	
Pooled Age Group 1							0.0093

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

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 12:51 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	30/420 (7.14)	TZP_ALL	42/428 (9.81)	1.374 [0.877, 2.152] 0.1765	1.415 [0.867, 2.307] 0.1765	0.027 [-0.011, 0.064] 0.1765	
>=65 Years	29/164 (17.68)	TZP_ALL	14/156 (8.97)	0.508 [0.279, 0.924] 0.0321	0.459 [0.233, 0.906] 0.0321	-0.087 [-0.161, -0.013] 0.0321	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0060
N	39/422 (9.24)	TZP_ALL	48/407 (11.79)	1.276 [0.855, 1.904] 0.2575	1.313 [0.840, 2.052] 0.2575	0.026 [-0.016, 0.067] 0.2575	
Y	20/162 (12.35)	TZP_ALL	8/177 (4.52)	0.366 [0.166, 0.808] 0.0101	0.336 [0.144, 0.786] 0.0101	-0.078 [-0.137, -0.019] 0.0101	
Sex							0.7201
Female	37/337 (10.98)	TZP_ALL	35/354 (9.89)	0.901 [0.581, 1.395] 0.7090	0.890 [0.546, 1.450] 0.7090	-0.011 [-0.057, 0.035] 0.7090	
Male	22/247 (8.91)	TZP_ALL	21/230 (9.13)	1.025 [0.580, 1.813] >.9999	1.028 [0.549, 1.923] >.9999	0.002 [-0.049, 0.054] >.9999	



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sev\_2arm\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sev\_2arm\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 13:32 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAE ADVERSE EVENTS							
Overall	59/584 (10.10)	TZP_ALL	28/584 (4.79)	0.475 [0.307, 0.733] 0.0007	0.448 [0.281, 0.714] 0.0007	-0.053 [-0.083, -0.023] 0.0007	
Baseline BMI Group 2							0.5253
<30 kg/m2	23/182 (12.64)	TZP_ALL	8/177 (4.52)	0.358 [0.164, 0.778] 0.0078	0.327 [0.142, 0.753] 0.0078	-0.081 [-0.138, -0.024] 0.0078	
>=30 to <35 kg/m2	20/215 (9.30)	TZP_ALL	9/213 (4.23)	0.454 [0.212, 0.975] 0.0529	0.430 [0.191, 0.968] 0.0529	-0.051 [-0.098, -0.003] 0.0529	
>=35 kg/m2	16/187 (8.56)	TZP_ALL	11/194 (5.67)	0.663 [0.316, 1.390] 0.3205	0.642 [0.290, 1.423] 0.3205	-0.029 [-0.080, 0.023] 0.3205	
Baseline BMI Group 3							0.6308
<40 kg/m2	51/508 (10.04)	TZP_ALL	23/504 (4.56)	0.455 [0.282, 0.732] 0.0010	0.428 [0.258, 0.713] 0.0010	-0.055 [-0.087, -0.023] 0.0010	

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

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 13:32 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	8/76 (10.53)	TZP_ALL	5/80 (6.25)	0.594 [0.203, 1.735] 0.3938	0.567 [0.177, 1.816] 0.3938	-0.043 [-0.130, 0.044] 0.3938	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0786
<=8.5%	22/240 (9.17)	TZP_ALL	16/240 (6.67)	0.727 [0.392, 1.350] 0.3983	0.708 [0.362, 1.384] 0.3983	-0.025 [-0.073, 0.023] 0.3983	
>8.5%	37/344 (10.76)	TZP_ALL	12/344 (3.49)	0.324 [0.172, 0.611] 0.0003	0.300 [0.154, 0.586] 0.0003	-0.073 [-0.111, -0.035] 0.0003	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4341
No	13/84 (15.48)	TZP_ALL	9/91 (9.89)	0.639 [0.288, 1.417] 0.3618	0.599 [0.242, 1.485] 0.3618	-0.056 [-0.155, 0.043] 0.3618	
Yes	46/500 (9.20)	TZP_ALL	19/493 (3.85)	0.419 [0.249, 0.704] 0.0008	0.396 [0.228, 0.686] 0.0008	-0.053 [-0.084, -0.023] 0.0008	
Baseline eGFR Group 1							0.2837

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

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 13:32 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	10/52 (19.23)	TZP_ALL	7/46 (15.22)	0.791 [0.328, 1.909] 0.7900	0.754 [0.261, 2.175] 0.7900	-0.040 [-0.189, 0.109] 0.7900	
>=60 mL/min/1.73m2	49/532 (9.21)	TZP_ALL	21/538 (3.90)	0.424 [0.258, 0.697] 0.0005	0.400 [0.237, 0.678] 0.0005	-0.053 [-0.083, -0.024] 0.0005	
Duration of Diabetes							0.5380
<=10 years	16/199 (8.04)	TZP_ALL	9/195 (4.62)	0.574 [0.260, 1.268] 0.2150	0.553 [0.238, 1.284] 0.2150	-0.034 [-0.082, 0.014] 0.2150	
>10 years	43/385 (11.17)	TZP_ALL	19/389 (4.88)	0.437 [0.260, 0.736] 0.0014	0.408 [0.233, 0.715] 0.0014	-0.063 [-0.101, -0.025] 0.0014	
Geographic Region 2							0.5171
Europe	16/159 (10.06)	TZP_ALL	5/149 (3.36)	0.333 [0.125, 0.888] 0.0233	0.310 [0.111, 0.870] 0.0233	-0.067 [-0.122, -0.012] 0.0233	
Latin America	35/352 (9.94)	TZP_ALL	17/365 (4.66)	0.468 [0.267, 0.821] 0.0090	0.442 [0.243, 0.805] 0.0090	-0.053 [-0.091, -0.015] 0.0090	

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

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 13:32 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	8/73 (10.96)	TZP_ALL	6/70 (8.57)	0.782 [0.286, 2.140] 0.7802	0.762 [0.250, 2.319] 0.7802	-0.024 [-0.121, 0.073] 0.7802	
Insulin Optimization							0.1488
No (Group 1A)	10/105 (9.52)	TZP_ALL	8/98 (8.16)	0.857 [0.353, 2.083] 0.8080	0.844 [0.319, 2.235] 0.8080	-0.014 [-0.092, 0.064] 0.8080	
Yes (Group 1B/2)	49/479 (10.23)	TZP_ALL	20/486 (4.12)	0.402 [0.243, 0.666] 0.0002	0.377 [0.220, 0.644] 0.0002	-0.061 [-0.094, -0.029] 0.0002	
OECD Countries							0.7727
Non-OECD	35/361 (9.70)	TZP_ALL	16/367 (4.36)	0.450 [0.253, 0.798] 0.0055	0.425 [0.231, 0.782] 0.0055	-0.053 [-0.090, -0.016] 0.0055	
OECD	24/223 (10.76)	TZP_ALL	12/217 (5.53)	0.514 [0.264, 1.001] 0.0553	0.485 [0.236, 0.997] 0.0553	-0.052 [-0.103, -0.002] 0.0553	
Pooled Age Group 1							0.8330

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

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 13:32 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	32/420 (7.62)	TZP_ALL	16/428 (3.74)	0.491 [0.273, 0.881] 0.0170	0.471 [0.254, 0.872] 0.0170	-0.039 [-0.070, -0.008] 0.0170	
>=65 Years	27/164 (16.46)	TZP_ALL	12/156 (7.69)	0.467 [0.245, 0.889] 0.0173	0.423 [0.206, 0.868] 0.0173	-0.088 [-0.158, -0.017] 0.0173	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7763
N	38/422 (9.00)	TZP_ALL	18/407 (4.42)	0.491 [0.285, 0.846] 0.0087	0.468 [0.262, 0.834] 0.0087	-0.046 [-0.080, -0.012] 0.0087	
Y	21/162 (12.96)	TZP_ALL	10/177 (5.65)	0.436 [0.212, 0.897] 0.0234	0.402 [0.183, 0.882] 0.0234	-0.073 [-0.135, -0.011] 0.0234	
Sex							0.1201
Female	34/337 (10.09)	TZP_ALL	12/354 (3.39)	0.336 [0.177, 0.638] 0.0004	0.313 [0.159, 0.615] 0.0004	-0.067 [-0.104, -0.030] 0.0004	
Male	25/247 (10.12)	TZP_ALL	16/230 (6.96)	0.687 [0.377, 1.254] 0.2538	0.664 [0.345, 1.278] 0.2538	-0.032 [-0.082, 0.018] 0.2538	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sae\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sae\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization

Page 1 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

14:29 02AUG2023

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD AEs leading to hospitalization ADVERSE EVENTS							
Overall	39/584 (6.68)	TZP_ALL	26/584 (4.45)	0.667 [0.411, 1.080] 0.1250	0.651 [0.391, 1.084] 0.1250	-0.022 [-0.049, 0.004] 0.1250	
Baseline BMI Group 2							0.8686
<30 kg/m2	10/182 (5.49)	TZP_ALL	5/177 (2.82)	0.514 [0.179, 1.474] 0.2921	0.500 [0.167, 1.493] 0.2921	-0.027 [-0.068, 0.014] 0.2921	
>=30 to <35 kg/m2	15/215 (6.98)	TZP_ALL	10/213 (4.69)	0.673 [0.309, 1.464] 0.4104	0.657 [0.288, 1.497] 0.4104	-0.023 [-0.067, 0.022] 0.4104	
>=35 kg/m2	14/187 (7.49)	TZP_ALL	11/194 (5.67)	0.757 [0.353, 1.625] 0.5379	0.743 [0.328, 1.681] 0.5379	-0.018 [-0.068, 0.032] 0.5379	
Baseline BMI Group 3							0.7373
<40 kg/m2	33/508 (6.50)	TZP_ALL	21/504 (4.17)	0.641 [0.376, 1.093] 0.1234	0.626 [0.357, 1.097] 0.1234	-0.023 [-0.051, 0.004] 0.1234	



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

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 14:29 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	6/76 (7.89)	TZP_ALL	5/80 (6.25)	0.792 [0.252, 2.487] 0.7613	0.778 [0.227, 2.663] 0.7613	-0.016 [-0.097, 0.064] 0.7613	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0980
<=8.5%	13/240 (5.42)	TZP_ALL	14/240 (5.83)	1.077 [0.517, 2.242] >.9999	1.082 [0.497, 2.353] >.9999	0.004 [-0.037, 0.045] >.9999	
>8.5%	26/344 (7.56)	TZP_ALL	12/344 (3.49)	0.462 [0.237, 0.900] 0.0288	0.442 [0.219, 0.891] 0.0288	-0.041 [-0.075, -0.007] 0.0288	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5617
No	10/84 (11.90)	TZP_ALL	9/91 (9.89)	0.831 [0.355, 1.944] 0.8088	0.812 [0.313, 2.108] 0.8088	-0.020 [-0.113, 0.072] 0.8088	
Yes	29/500 (5.80)	TZP_ALL	17/493 (3.45)	0.595 [0.331, 1.068] 0.0962	0.580 [0.315, 1.070] 0.0962	-0.024 [-0.050, 0.003] 0.0962	
Baseline eGFR Group 1							0.4164

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

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 14:29 02AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	8/52 (15.38)	TZP_ALL	7/46 (15.22)	0.989 [0.389, 2.516] >.9999	0.987 [0.328, 2.972] >.9999	-0.002 [-0.144, 0.141] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	31/532 (5.83)	TZP_ALL	19/538 (3.53)	0.606 [0.347, 1.059] 0.0829	0.592 [0.330, 1.061] 0.0829	-0.023 [-0.048, 0.002] 0.0829	
Duration of Diabetes							0.4955
<=10 years	14/199 (7.04)	TZP_ALL	7/195 (3.59)	0.510 [0.210, 1.237] 0.1777	0.492 [0.194, 1.247] 0.1777	-0.034 [-0.079, 0.010] 0.1777	
>10 years	25/385 (6.49)	TZP_ALL	19/389 (4.88)	0.752 [0.421, 1.343] 0.3552	0.739 [0.400, 1.366] 0.3552	-0.016 [-0.049, 0.017] 0.3552	
Geographic Region 2							0.5758
Europe	14/159 (8.81)	TZP_ALL	6/149 (4.03)	0.457 [0.180, 1.159] 0.1073	0.435 [0.162, 1.162] 0.1073	-0.048 [-0.102, 0.006] 0.1073	
Latin America	21/352 (5.97)	TZP_ALL	16/365 (4.38)	0.735 [0.390, 1.385] 0.3995	0.723 [0.371, 1.409] 0.3995	-0.016 [-0.048, 0.017] 0.3995	

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

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

14:29 02AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	4/73 (5.48)	TZP_ALL	4/70 (5.71)	1.043 [0.271, 4.009] >.9999	1.045 [0.251, 4.353] >.9999	0.002 [-0.073, 0.078] >.9999	
Insulin Optimization							0.1963
No (Group 1A)	6/105 (5.71)	TZP_ALL	7/98 (7.14)	1.250 [0.435, 3.590] 0.7778	1.269 [0.411, 3.917] 0.7778	0.014 [-0.053, 0.082] 0.7778	
Yes (Group 1B/2)	33/479 (6.89)	TZP_ALL	19/486 (3.91)	0.567 [0.327, 0.984] 0.0459	0.550 [0.308, 0.981] 0.0459	-0.030 [-0.058, -0.001] 0.0459	
OECD Countries							0.7442
Non-OECD	22/361 (6.09)	TZP_ALL	16/367 (4.36)	0.715 [0.382, 1.340] 0.3205	0.702 [0.363, 1.360] 0.3205	-0.017 [-0.050, 0.015] 0.3205	
OECD	17/223 (7.62)	TZP_ALL	10/217 (4.61)	0.604 [0.283, 1.291] 0.2341	0.585 [0.262, 1.309] 0.2341	-0.030 [-0.075, 0.014] 0.2341	
Pooled Age Group 1							0.6773

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

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization

Page 5 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

14:29 02AUG2023

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

PDFM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	20/420 (4.76)	TZP_ALL	15/428 (3.50)	0.736 [0.382, 1.418] 0.3914	0.726 [0.367, 1.439] 0.3914	-0.013 [-0.039, 0.014] 0.3914	
>=65 Years	19/164 (11.59)	TZP_ALL	11/156 (7.05)	0.609 [0.299, 1.237] 0.1831	0.579 [0.266, 1.260] 0.1831	-0.045 [-0.109, 0.018] 0.1831	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.9935
N	28/422 (6.64)	TZP_ALL	18/407 (4.42)	0.667 [0.375, 1.186] 0.1749	0.651 [0.354, 1.197] 0.1749	-0.022 [-0.053, 0.009] 0.1749	
Y	11/162 (6.79)	TZP_ALL	8/177 (4.52)	0.666 [0.275, 1.614] 0.4794	0.650 [0.255, 1.658] 0.4794	-0.023 [-0.072, 0.027] 0.4794	
Sex							0.4085
Female	18/337 (5.34)	TZP_ALL	10/354 (2.82)	0.529 [0.248, 1.129] 0.1219	0.515 [0.234, 1.133] 0.1219	-0.025 [-0.055, 0.004] 0.1219	
Male	21/247 (8.50)	TZP_ALL	16/230 (6.96)	0.818 [0.438, 1.529] 0.6085	0.805 [0.409, 1.583] 0.6085	-0.015 [-0.063, 0.032] 0.6085	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_hosp\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_hosp\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 13:33 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Discontinuation of study drug due to AEs ADVERSE EVENTS							
Overall	16/584 (2.74)	TZP_ALL	33/584 (5.65)	2.063 [1.148, 3.706] 0.0187	2.126 [1.157, 3.907] 0.0187	0.029 [0.006, 0.052] 0.0187	
Baseline BMI Group 2							0.3633
<30 kg/m2	7/182 (3.85)	TZP_ALL	16/177 (9.04)	2.350 [0.991, 5.575] 0.0529	2.484 [0.996, 6.195] 0.0529	0.052 [0.001, 0.103] 0.0529	
>=30 to <35 kg/m2	4/215 (1.86)	TZP_ALL	12/213 (5.63)	3.028 [0.992, 9.240] 0.0442	3.149 [0.999, 9.926] 0.0442	0.038 [0.002, 0.074] 0.0442	
>=35 kg/m2	5/187 (2.67)	TZP_ALL	5/194 (2.58)	0.964 [0.284, 3.275] >.9999	0.963 [0.274, 3.382] >.9999	-0.001 [-0.033, 0.031] >.9999	
Baseline BMI Group 3							0.3692
<40 kg/m2	14/508 (2.76)	TZP_ALL	31/504 (6.15)	2.232 [1.202, 4.145] 0.0094	2.313 [1.215, 4.402] 0.0094	0.034 [0.009, 0.059] 0.0094	

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

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 13:33 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/76 (2.63)	TZP_ALL	2/80 (2.50)	0.950 [0.137, 6.576] >.9999	0.949 [0.130, 6.910] >.9999	-0.001 [-0.051, 0.048] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.6035
<=8.5%	7/240 (2.92)	TZP_ALL	12/240 (5.00)	1.714 [0.687, 4.279] 0.3495	1.752 [0.678, 4.529] 0.3495	0.021 [-0.014, 0.056] 0.3495	
>8.5%	9/344 (2.62)	TZP_ALL	21/344 (6.10)	2.333 [1.084, 5.022] 0.0384	2.420 [1.092, 5.363] 0.0384	0.035 [0.004, 0.065] 0.0384	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3773
No	4/84 (4.76)	TZP_ALL	13/91 (14.29)	3.000 [1.018, 8.840] 0.0414	3.333 [1.042, 10.668] 0.0414	0.095 [0.010, 0.180] 0.0414	
Yes	12/500 (2.40)	TZP_ALL	20/493 (4.06)	1.690 [0.835, 3.420] 0.1535	1.720 [0.831, 3.557] 0.1535	0.017 [-0.005, 0.039] 0.1535	
Baseline eGFR Group 1							0.7279

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

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs

Page 3 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

13:33 16JUN2023

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	4/52 (7.69)	TZP_ALL	6/46 (13.04)	1.696 [0.510, 5.637] 0.5084	1.800 [0.475, 6.826] 0.5084	0.054 [-0.068, 0.175] 0.5084	
>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	12/532 (2.26)	TZP_ALL	27/538 (5.02)	2.225 [1.139, 4.345] 0.0213	2.290 [1.147, 4.569] 0.0213	0.028 [0.005, 0.050] 0.0213	
Duration of Diabetes							0.0591
<=10 years	9/199 (4.52)	TZP_ALL	9/195 (4.62)	1.021 [0.414, 2.517] >.9999	1.022 [0.397, 2.630] >.9999	0.001 [-0.040, 0.042] >.9999	
>10 years	7/385 (1.82)	TZP_ALL	24/389 (6.17)	3.393 [1.480, 7.782] 0.0028	3.551 [1.511, 8.342] 0.0028	0.044 [0.016, 0.071] 0.0028	
Geographic Region 2							0.6236
Europe	5/159 (3.14)	TZP_ALL	7/149 (4.70)	1.494 [0.485, 4.605] 0.5632	1.518 [0.471, 4.892] 0.5632	0.016 [-0.028, 0.059] 0.5632	
Latin America	7/352 (1.99)	TZP_ALL	20/365 (5.48)	2.755 [1.180, 6.435] 0.0175	2.857 [1.193, 6.844] 0.0175	0.035 [0.007, 0.062] 0.0175	



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

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 13:33 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	4/73 (5.48)	TZP_ALL	6/70 (8.57)	1.564 [0.461, 5.309] 0.5269	1.617 [0.436, 5.994] 0.5269	0.031 [-0.053, 0.115] 0.5269	
Insulin Optimization							0.7769
No (Group 1A)	3/105 (2.86)	TZP_ALL	5/98 (5.10)	1.786 [0.438, 7.275] 0.4863	1.828 [0.425, 7.861] 0.4863	0.022 [-0.032, 0.076] 0.4863	
Yes (Group 1B/2)	13/479 (2.71)	TZP_ALL	28/486 (5.76)	2.123 [1.113, 4.048] 0.0245	2.191 [1.121, 4.284] 0.0245	0.030 [0.005, 0.056] 0.0245	
OECD Countries							0.8359
Non-OECD	8/361 (2.22)	TZP_ALL	18/367 (4.90)	2.213 [0.975, 5.025] 0.0706	2.276 [0.977, 5.303] 0.0706	0.027 [0.000, 0.054] 0.0706	
OECD	8/223 (3.59)	TZP_ALL	15/217 (6.91)	1.927 [0.834, 4.452] 0.1364	1.996 [0.828, 4.808] 0.1364	0.033 [-0.008, 0.075] 0.1364	
Pooled Age Group 1							0.3427

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

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 13:33 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	7/420 (1.67)	TZP_ALL	20/428 (4.67)	2.804 [1.198, 6.561] 0.0175	2.892 [1.210, 6.914] 0.0175	0.030 [0.007, 0.054] 0.0175	
>=65 Years	9/164 (5.49)	TZP_ALL	13/156 (8.33)	1.519 [0.668, 3.452] 0.3793	1.566 [0.650, 3.774] 0.3793	0.028 [-0.027, 0.084] 0.3793	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.4468
N	11/422 (2.61)	TZP_ALL	25/407 (6.14)	2.356 [1.175, 4.726] 0.0161	2.445 [1.187, 5.037] 0.0161	0.035 [0.008, 0.063] 0.0161	
Y	5/162 (3.09)	TZP_ALL	8/177 (4.52)	1.464 [0.489, 4.385] 0.5786	1.486 [0.476, 4.640] 0.5786	0.014 [-0.026, 0.055] 0.5786	
Sex							0.6166
Female	8/337 (2.37)	TZP_ALL	20/354 (5.65)	2.380 [1.063, 5.330] 0.0336	2.463 [1.070, 5.670] 0.0336	0.033 [0.004, 0.062] 0.0336	
Male	8/247 (3.24)	TZP_ALL	13/230 (5.65)	1.745 [0.737, 4.133] 0.2645	1.790 [0.728, 4.401] 0.2645	0.024 [-0.013, 0.061] 0.2645	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_dae\_2arm\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_dae\_2arm\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.8: UE von besonderem Interesse**

**Anhang 4-G.4.8.1: Schwere Hypoglykämien**

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 18:35 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Severe hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	22/584 (3.77)	TZP_ALL	2/584 (0.34)	0.091 [0.021, 0.385] <.0001	0.088 [0.021, 0.375] <.0001	-0.034 [-0.050, -0.018] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.8546
<30 kg/m2	13/182 (7.14)	TZP_ALL	2/177 (1.13)	0.158 [0.036, 0.691] 0.0063	0.149 [0.033, 0.668] 0.0063	-0.060 [-0.101, -0.020] 0.0063	
>=30 to <35 kg/m2	3/215 (1.40)	TZP_ALL	0/213 (0.00)	0.144 [0.007, 2.775] 0.2483	0.142 [0.007, 2.769] 0.2483	-0.014 [-0.030, 0.002] 0.2483	
>=35 kg/m2	6/187 (3.21)	TZP_ALL	0/194 (0.00)	0.074 [0.004, 1.307] 0.0134	0.072 [0.004, 1.283] 0.0134	-0.032 [-0.057, -0.007] 0.0134	
Baseline BMI Group 3							0.9794
<40 kg/m2	19/508 (3.74)	TZP_ALL	2/504 (0.40)	0.106 [0.025, 0.453] 0.0002	0.103 [0.024, 0.443] 0.0002	-0.033 [-0.051, -0.016] 0.0002	

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

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 18:35 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	3/76 (3.95)	TZP_ALL	0/80 (0.00)	0.136 [0.007, 2.585] 0.1133	0.130 [0.007, 2.568] 0.1133	-0.039 [-0.083, 0.004] 0.1133	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7757
<=8.5%	9/240 (3.75)	TZP_ALL	1/240 (0.42)	0.111 [0.014, 0.870] 0.0202	0.107 [0.013, 0.854] 0.0202	-0.033 [-0.059, -0.008] 0.0202	
>8.5%	13/344 (3.78)	TZP_ALL	1/344 (0.29)	0.077 [0.010, 0.585] 0.0017	0.074 [0.010, 0.571] 0.0017	-0.035 [-0.056, -0.014] 0.0017	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5224
No	6/84 (7.14)	TZP_ALL	1/91 (1.10)	0.154 [0.019, 1.251] 0.0562	0.144 [0.017, 1.226] 0.0562	-0.060 [-0.120, -0.001] 0.0562	
Yes	16/500 (3.20)	TZP_ALL	1/493 (0.20)	0.063 [0.008, 0.476] 0.0002	0.061 [0.008, 0.465] 0.0002	-0.030 [-0.046, -0.014] 0.0002	
Baseline eGFR Group 1							0.9465

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

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 18:35 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	4/52 (7.69)	TZP_ALL	0/46 (0.00)	0.125 [0.007, 2.268] 0.1201	0.116 [0.006, 2.213] 0.1201	-0.077 [-0.149, -0.004] 0.1201	
>=60 mL/min/1.73m2	18/532 (3.38)	TZP_ALL	2/538 (0.37)	0.110 [0.026, 0.471] 0.0002	0.107 [0.025, 0.462] 0.0002	-0.030 [-0.046, -0.014] 0.0002	
Duration of Diabetes							0.9190
<=10 years	3/199 (1.51)	TZP_ALL	0/195 (0.00)	0.146 [0.008, 2.804] 0.2482	0.144 [0.007, 2.798] 0.2482	-0.015 [-0.032, 0.002] 0.2482	
>10 years	19/385 (4.94)	TZP_ALL	2/389 (0.51)	0.104 [0.024, 0.444] <.0001	0.100 [0.023, 0.430] <.0001	-0.044 [-0.067, -0.021] <.0001	
Geographic Region 2							0.9356
Europe	5/159 (3.14)	TZP_ALL	0/149 (0.00)	0.097 [0.005, 1.739] 0.0611	0.094 [0.005, 1.714] 0.0611	-0.031 [-0.059, -0.004] 0.0611	
Latin America	15/352 (4.26)	TZP_ALL	2/365 (0.55)	0.129 [0.030, 0.558] 0.0010	0.124 [0.028, 0.545] 0.0010	-0.037 [-0.060, -0.015] 0.0010	

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

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 18:35 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/73 (2.74)	TZP_ALL	0/70 (0.00)	0.209 [0.010, 4.267] 0.4967	0.203 [0.010, 4.301] 0.4967	-0.027 [-0.065, 0.010] 0.4967	
Insulin Optimization							0.3294
No (Group 1A)	5/105 (4.76)	TZP_ALL	1/98 (1.02)	0.214 [0.025, 1.802] 0.2135	0.206 [0.024, 1.797] 0.2135	-0.037 [-0.083, 0.008] 0.2135	
Yes (Group 1B/2)	17/479 (3.55)	TZP_ALL	1/486 (0.21)	0.058 [0.008, 0.434] <.0001	0.056 [0.007, 0.423] <.0001	-0.033 [-0.050, -0.016] <.0001	
OECD Countries							0.6390
Non-OECD	14/361 (3.88)	TZP_ALL	1/367 (0.27)	0.070 [0.009, 0.532] 0.0004	0.068 [0.009, 0.518] 0.0004	-0.036 [-0.057, -0.015] 0.0004	
OECD	8/223 (3.59)	TZP_ALL	1/217 (0.46)	0.128 [0.016, 1.018] 0.0373	0.124 [0.015, 1.003] 0.0373	-0.031 [-0.057, -0.005] 0.0373	
Pooled Age Group 1							0.8632

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

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 18:35 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	12/420 (2.86)	TZP_ALL	1/428 (0.23)	0.082 [0.011, 0.626] 0.0016	0.080 [0.010, 0.615] 0.0016	-0.026 [-0.043, -0.010] 0.0016	
>=65 Years	10/164 (6.10)	TZP_ALL	1/156 (0.64)	0.105 [0.014, 0.812] 0.0107	0.099 [0.013, 0.786] 0.0107	-0.055 [-0.093, -0.016] 0.0107	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8939
N	11/422 (2.61)	TZP_ALL	1/407 (0.25)	0.094 [0.012, 0.727] 0.0061	0.092 [0.012, 0.716] 0.0061	-0.024 [-0.040, -0.008] 0.0061	
Y	11/162 (6.79)	TZP_ALL	1/177 (0.56)	0.083 [0.011, 0.637] 0.0021	0.078 [0.010, 0.611] 0.0021	-0.062 [-0.103, -0.022] 0.0021	
Sex							0.4878
Female	15/337 (4.45)	TZP_ALL	1/354 (0.28)	0.063 [0.008, 0.478] 0.0002	0.061 [0.008, 0.463] 0.0002	-0.042 [-0.064, -0.019] 0.0002	
Male	7/247 (2.83)	TZP_ALL	1/230 (0.43)	0.153 [0.019, 1.237] 0.0694	0.150 [0.018, 1.226] 0.0694	-0.024 [-0.046, -0.002] 0.0694	



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_sev\_bin\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_sev\_bin\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.8.2: Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

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

**Anhang 4-G.4.8.3: Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL**

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 18:30 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	250/584 (42.81)	TZP_ALL	46/584 (7.88)	0.184 [0.137, 0.247] <.0001	0.114 [0.081, 0.161] <.0001	-0.349 [-0.395, -0.304] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.3323
<30 kg/m2	88/182 (48.35)	TZP_ALL	22/177 (12.43)	0.257 [0.169, 0.391] <.0001	0.152 [0.089, 0.258] <.0001	-0.359 [-0.447, -0.272] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	92/215 (42.79)	TZP_ALL	12/213 (5.63)	0.132 [0.074, 0.233] <.0001	0.080 [0.042, 0.152] <.0001	-0.372 [-0.445, -0.299] <.0001	
>=35 kg/m2	70/187 (37.43)	TZP_ALL	12/194 (6.19)	0.165 [0.093, 0.295] <.0001	0.110 [0.057, 0.212] <.0001	-0.312 [-0.390, -0.235] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.8573
<40 kg/m2	223/508 (43.90)	TZP_ALL	42/504 (8.33)	0.190 [0.140, 0.258] <.0001	0.116 [0.081, 0.167] <.0001	-0.356 [-0.405, -0.306] <.0001	

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

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose < 54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 18:30 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	27/76 (35.53)	TZP_ALL	4/80 (5.00)	0.141 [0.052, 0.383] <.0001	0.096 [0.031, 0.290] <.0001	-0.305 [-0.423, -0.188] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0219
<=8.5%	105/240 (43.75)	TZP_ALL	11/240 (4.58)	0.105 [0.058, 0.190] <.0001	0.062 [0.032, 0.119] <.0001	-0.392 [-0.460, -0.324] <.0001	
>8.5%	145/344 (42.15)	TZP_ALL	35/344 (10.17)	0.241 [0.172, 0.338] <.0001	0.155 [0.103, 0.234] <.0001	-0.320 [-0.381, -0.259] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3436
No	37/84 (44.05)	TZP_ALL	10/91 (10.99)	0.249 [0.133, 0.470] <.0001	0.157 [0.071, 0.344] <.0001	-0.331 [-0.455, -0.206] <.0001	
Yes	213/500 (42.60)	TZP_ALL	36/493 (7.30)	0.171 [0.123, 0.239] <.0001	0.106 [0.072, 0.156] <.0001	-0.353 [-0.402, -0.304] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.6216

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

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 18:30 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	25/52 (48.08)	TZP_ALL	3/46 (6.52)	0.136 [0.044, 0.420] <.0001	0.075 [0.021, 0.274] <.0001	-0.416 [-0.569, -0.262] <.0001	
>=60 mL/min/1.73m2	225/532 (42.29)	TZP_ALL	43/538 (7.99)	0.189 [0.140, 0.256] <.0001	0.119 [0.083, 0.169] <.0001	-0.343 [-0.391, -0.295] <.0001	
Duration of Diabetes							0.4364
<=10 years	76/199 (38.19)	TZP_ALL	10/195 (5.13)	0.134 [0.072, 0.252] <.0001	0.087 [0.044, 0.176] <.0001	-0.331 [-0.405, -0.256] <.0001	
>10 years	174/385 (45.19)	TZP_ALL	36/389 (9.25)	0.205 [0.147, 0.285] <.0001	0.124 [0.083, 0.184] <.0001	-0.359 [-0.417, -0.302] <.0001	
Geographic Region 2							0.8872
Europe	57/159 (35.85)	TZP_ALL	8/149 (5.37)	0.150 [0.074, 0.303] <.0001	0.102 [0.046, 0.222] <.0001	-0.305 [-0.388, -0.222] <.0001	
Latin America	157/352 (44.60)	TZP_ALL	30/365 (8.22)	0.184 [0.128, 0.265] <.0001	0.111 [0.072, 0.171] <.0001	-0.364 [-0.423, -0.305] <.0001	

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

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose < 54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 18:30 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	36/73 (49.32)	TZP_ALL	8/70 (11.43)	0.232 [0.116, 0.463] <.0001	0.133 [0.056, 0.316] <.0001	-0.379 [-0.516, -0.242] <.0001	
Insulin Optimization							0.8273
No (Group 1A)	48/105 (45.71)	TZP_ALL	9/98 (9.18)	0.201 [0.104, 0.387] <.0001	0.120 [0.055, 0.263] <.0001	-0.365 [-0.476, -0.254] <.0001	
Yes (Group 1B/2)	202/479 (42.17)	TZP_ALL	37/486 (7.61)	0.181 [0.130, 0.250] <.0001	0.113 [0.077, 0.165] <.0001	-0.346 [-0.396, -0.295] <.0001	
OECD Countries							0.3289
Non-OECD	133/361 (36.84)	TZP_ALL	26/367 (7.08)	0.192 [0.130, 0.285] <.0001	0.131 [0.083, 0.206] <.0001	-0.298 [-0.354, -0.241] <.0001	
OECD	117/223 (52.47)	TZP_ALL	20/217 (9.22)	0.176 [0.114, 0.272] <.0001	0.092 [0.054, 0.156] <.0001	-0.432 [-0.509, -0.356] <.0001	
Pooled Age Group 1							0.2265

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

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 18:30 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	173/420 (41.19)	TZP_ALL	36/428 (8.41)	0.204 [0.146, 0.285] <.0001	0.131 [0.089, 0.194] <.0001	-0.328 [-0.382, -0.274] <.0001	
>=65 Years	77/164 (46.95)	TZP_ALL	10/156 (6.41)	0.137 [0.073, 0.254] <.0001	0.077 [0.038, 0.157] <.0001	-0.405 [-0.491, -0.320] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.2692
N	174/422 (41.23)	TZP_ALL	34/407 (8.35)	0.203 [0.144, 0.285] <.0001	0.130 [0.087, 0.194] <.0001	-0.329 [-0.383, -0.275] <.0001	
Y	76/162 (46.91)	TZP_ALL	12/177 (6.78)	0.145 [0.082, 0.256] <.0001	0.082 [0.042, 0.160] <.0001	-0.401 [-0.487, -0.316] <.0001	
Sex							0.7402
Female	159/337 (47.18)	TZP_ALL	31/354 (8.76)	0.186 [0.130, 0.265] <.0001	0.107 [0.070, 0.165] <.0001	-0.384 [-0.445, -0.323] <.0001	
Male	91/247 (36.84)	TZP_ALL	15/230 (6.52)	0.177 [0.106, 0.297] <.0001	0.120 [0.067, 0.214] <.0001	-0.303 [-0.371, -0.235] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_nsd54\_bin\_2arm\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_nsd54\_bin\_2arm\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-G.4.8.4: Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL**

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose ≤70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG ≤70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 18:42 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	371/584 (63.53)	TZP_ALL	139/584 (23.80)	0.375 [0.320, 0.439] <.0001	0.179 [0.139, 0.231] <.0001	-0.397 [-0.449, -0.345] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.1195
<30 kg/m <sup>2</sup>	121/182 (66.48)	TZP_ALL	60/177 (33.90)	0.510 [0.405, 0.642] <.0001	0.259 [0.167, 0.400] <.0001	-0.326 [-0.424, -0.228] <.0001	
>=30 to <35 kg/m <sup>2</sup>	139/215 (64.65)	TZP_ALL	44/213 (20.66)	0.320 [0.241, 0.423] <.0001	0.142 [0.092, 0.220] <.0001	-0.440 [-0.524, -0.356] <.0001	
>=35 kg/m <sup>2</sup>	111/187 (59.36)	TZP_ALL	35/194 (18.04)	0.304 [0.220, 0.420] <.0001	0.151 [0.094, 0.241] <.0001	-0.413 [-0.502, -0.324] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.9131
<40 kg/m <sup>2</sup>	330/508 (64.96)	TZP_ALL	125/504 (24.80)	0.382 [0.324, 0.450] <.0001	0.178 [0.136, 0.234] <.0001	-0.402 [-0.458, -0.346] <.0001	

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

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 18:42 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	41/76 (53.95)	TZP_ALL	14/80 (17.50)	0.324 [0.193, 0.545] <.0001	0.181 [0.087, 0.377] <.0001	-0.364 [-0.504, -0.225] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0344
<=8.5%	154/240 (64.17)	TZP_ALL	44/240 (18.33)	0.286 [0.215, 0.379] <.0001	0.125 [0.082, 0.191] <.0001	-0.458 [-0.536, -0.380] <.0001	
>8.5%	217/344 (63.08)	TZP_ALL	95/344 (27.62)	0.438 [0.362, 0.529] <.0001	0.223 [0.162, 0.308] <.0001	-0.355 [-0.424, -0.285] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0664
No	51/84 (60.71)	TZP_ALL	29/91 (31.87)	0.525 [0.371, 0.742] 0.0001	0.303 [0.163, 0.563] 0.0001	-0.288 [-0.430, -0.147] 0.0001	
Yes	320/500 (64.00)	TZP_ALL	110/493 (22.31)	0.349 [0.292, 0.416] <.0001	0.162 [0.122, 0.214] <.0001	-0.417 [-0.473, -0.361] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.5298

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

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 18:42 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	33/52 (63.46)	TZP_ALL	13/46 (28.26)	0.445 [0.269, 0.738] 0.0006	0.227 [0.096, 0.533] 0.0006	-0.352 [-0.537, -0.167] 0.0006	
>=60 mL/min/1.73m2	338/532 (63.53)	TZP_ALL	126/538 (23.42)	0.369 [0.312, 0.435] <.0001	0.176 [0.134, 0.229] <.0001	-0.401 [-0.455, -0.347] <.0001	
Duration of Diabetes							0.1405
<=10 years	118/199 (59.30)	TZP_ALL	31/195 (15.90)	0.268 [0.190, 0.378] <.0001	0.130 [0.081, 0.209] <.0001	-0.434 [-0.519, -0.349] <.0001	
>10 years	253/385 (65.71)	TZP_ALL	108/389 (27.76)	0.422 [0.354, 0.504] <.0001	0.201 [0.148, 0.272] <.0001	-0.380 [-0.445, -0.314] <.0001	
Geographic Region 2							0.3071
Europe	96/159 (60.38)	TZP_ALL	26/149 (17.45)	0.289 [0.199, 0.419] <.0001	0.139 [0.082, 0.235] <.0001	-0.429 [-0.527, -0.332] <.0001	
Latin America	233/352 (66.19)	TZP_ALL	94/365 (25.75)	0.389 [0.322, 0.470] <.0001	0.177 [0.128, 0.244] <.0001	-0.404 [-0.471, -0.338] <.0001	

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

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 18:42 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	42/73 (57.53)	TZP_ALL	19/70 (27.14)	0.472 [0.306, 0.726] 0.0004	0.275 [0.136, 0.555] 0.0004	-0.304 [-0.458, -0.150] 0.0004	
Insulin Optimization							0.8276
No (Group 1A)	69/105 (65.71)	TZP_ALL	26/98 (26.53)	0.404 [0.282, 0.577] <.0001	0.188 [0.103, 0.344] <.0001	-0.392 [-0.518, -0.266] <.0001	
Yes (Group 1B/2)	302/479 (63.05)	TZP_ALL	113/486 (23.25)	0.369 [0.309, 0.440] <.0001	0.178 [0.134, 0.235] <.0001	-0.398 [-0.455, -0.341] <.0001	
OECD Countries							0.0726
Non-OECD	216/361 (59.83)	TZP_ALL	89/367 (24.25)	0.405 [0.332, 0.495] <.0001	0.215 [0.156, 0.295] <.0001	-0.356 [-0.423, -0.289] <.0001	
OECD	155/223 (69.51)	TZP_ALL	50/217 (23.04)	0.331 [0.256, 0.429] <.0001	0.131 [0.086, 0.201] <.0001	-0.465 [-0.547, -0.382] <.0001	
Pooled Age Group 1							0.6360

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

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 18:42 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	263/420 (62.62)	TZP_ALL	102/428 (23.83)	0.381 [0.316, 0.458] <.0001	0.187 [0.139, 0.252] <.0001	-0.388 [-0.449, -0.326] <.0001	
>=65 Years	108/164 (65.85)	TZP_ALL	37/156 (23.72)	0.360 [0.266, 0.487] <.0001	0.161 [0.099, 0.263] <.0001	-0.421 [-0.520, -0.323] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7964
N	257/422 (60.90)	TZP_ALL	89/407 (21.87)	0.359 [0.294, 0.438] <.0001	0.180 [0.132, 0.244] <.0001	-0.390 [-0.452, -0.329] <.0001	
Y	114/162 (70.37)	TZP_ALL	50/177 (28.25)	0.401 [0.311, 0.518] <.0001	0.166 [0.104, 0.265] <.0001	-0.421 [-0.518, -0.325] <.0001	
Sex							0.6145
Female	233/337 (69.14)	TZP_ALL	95/354 (26.84)	0.388 [0.322, 0.468] <.0001	0.164 [0.118, 0.228] <.0001	-0.423 [-0.491, -0.355] <.0001	
Male	138/247 (55.87)	TZP_ALL	44/230 (19.13)	0.342 [0.257, 0.457] <.0001	0.187 [0.124, 0.283] <.0001	-0.367 [-0.448, -0.287] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_nsd70\_bin\_2arm\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_nsd70\_bin\_2arm\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.8.5: Pankreatitis**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-G.4.8.6: Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-G.4.8.7: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-G.4.8.8: Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen**

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 10:43 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD) ADVERSE EVENTS							
Overall	13/584 (2.23)	TZP_ALL	8/584 (1.37)	0.615 [0.257, 1.474] 0.3789	0.610 [0.251, 1.483] 0.3789	-0.009 [-0.024, 0.007] 0.3789	
Baseline BMI Group 2							0.3072
<30 kg/m2	3/182 (1.65)	TZP_ALL	3/177 (1.69)	1.028 [0.210, 5.027] >.9999	1.029 [0.205, 5.166] >.9999	0.000 [-0.026, 0.027] >.9999	
>=30 to <35 kg/m2	8/215 (3.72)	TZP_ALL	2/213 (0.94)	0.252 [0.054, 1.175] 0.1053	0.245 [0.051, 1.169] 0.1053	-0.028 [-0.056, 0.001] 0.1053	
>=35 kg/m2	2/187 (1.07)	TZP_ALL	3/194 (1.55)	1.446 [0.244, 8.556] >.9999	1.453 [0.240, 8.795] >.9999	0.005 [-0.018, 0.028] >.9999	
Baseline BMI Group 3							0.3300
<40 kg/m2	12/508 (2.36)	TZP_ALL	6/504 (1.19)	0.504 [0.191, 1.332] 0.2337	0.498 [0.185, 1.337] 0.2337	-0.012 [-0.028, 0.005] 0.2337	



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

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 10:43 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	2/80 (2.50)	1.900 [0.176, 20.526] >.9999	1.923 [0.171, 21.655] >.9999	0.012 [-0.031, 0.055] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3048
<=8.5%	8/240 (3.33)	TZP_ALL	3/240 (1.25)	0.375 [0.101, 1.396] 0.2211	0.367 [0.096, 1.401] 0.2211	-0.021 [-0.048, 0.006] 0.2211	
>8.5%	5/344 (1.45)	TZP_ALL	5/344 (1.45)	1.000 [0.292, 3.423] >.9999	1.000 [0.287, 3.486] >.9999	0.000 [-0.018, 0.018] >.9999	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3454
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	1/91 (1.10)	2.770 [0.114, 67.084] >.9999	2.801 [0.113, 69.709] >.9999	0.011 [-0.010, 0.032] >.9999	
Yes	13/500 (2.60)	TZP_ALL	7/493 (1.42)	0.546 [0.220, 1.357] 0.2585	0.540 [0.213, 1.364] 0.2585	-0.012 [-0.029, 0.006] 0.2585	
Baseline eGFR Group 1							0.2544

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

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 10:43 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/52 (1.92)	TZP_ALL	2/46 (4.35)	2.261 [0.212, 24.124] 0.5990	2.318 [0.203, 26.440] 0.5990	0.024 [-0.046, 0.094] 0.5990	
>=60 mL/min/1.73m2	12/532 (2.26)	TZP_ALL	6/538 (1.12)	0.494 [0.187, 1.308] 0.1614	0.489 [0.182, 1.312] 0.1614	-0.011 [-0.027, 0.004] 0.1614	
Duration of Diabetes							0.6606
<=10 years	3/199 (1.51)	TZP_ALL	1/195 (0.51)	0.340 [0.036, 3.242] 0.6232	0.337 [0.035, 3.266] 0.6232	-0.010 [-0.030, 0.010] 0.6232	
>10 years	10/385 (2.60)	TZP_ALL	7/389 (1.80)	0.693 [0.266, 1.801] 0.4738	0.687 [0.259, 1.824] 0.4738	-0.008 [-0.029, 0.013] 0.4738	
Geographic Region 2							0.5205
Europe	5/159 (3.14)	TZP_ALL	5/149 (3.36)	1.067 [0.315, 3.612] >.9999	1.069 [0.303, 3.771] >.9999	0.002 [-0.038, 0.042] >.9999	
Latin America	6/352 (1.70)	TZP_ALL	3/365 (0.82)	0.482 [0.122, 1.913] 0.3326	0.478 [0.119, 1.926] 0.3326	-0.009 [-0.025, 0.008] 0.3326	

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

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)

Proportion of patients with SACCD (any TEAE)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

10:43 16JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/73 (2.74)	TZP_ALL	0/70 (0.00)	0.209 [0.010, 4.267] 0.4967	0.203 [0.010, 4.301] 0.4967	-0.027 [-0.065, 0.010] 0.4967	
Insulin Optimization							0.4478
No (Group 1A)	2/105 (1.90)	TZP_ALL	0/98 (0.00)	0.214 [0.010, 4.407] 0.4981	0.210 [0.010, 4.432] 0.4981	-0.019 [-0.045, 0.007] 0.4981	
Yes (Group 1B/2)	11/479 (2.30)	TZP_ALL	8/486 (1.65)	0.717 [0.291, 1.766] 0.4964	0.712 [0.284, 1.786] 0.4964	-0.007 [-0.024, 0.011] 0.4964	
OECD Countries							0.6042
Non-OECD	8/361 (2.22)	TZP_ALL	6/367 (1.63)	0.738 [0.259, 2.105] 0.6010	0.733 [0.252, 2.135] 0.6010	-0.006 [-0.026, 0.014] 0.6010	
OECD	5/223 (2.24)	TZP_ALL	2/217 (0.92)	0.411 [0.081, 2.096] 0.4497	0.406 [0.078, 2.113] 0.4497	-0.013 [-0.036, 0.010] 0.4497	
Pooled Age Group 1							0.3517

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

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 10:43 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	9/420 (2.14)	TZP_ALL	4/428 (0.93)	0.436 [0.135, 1.405] 0.1726	0.431 [0.132, 1.410] 0.1726	-0.012 [-0.029, 0.004] 0.1726	
>=65 Years	4/164 (2.44)	TZP_ALL	4/156 (2.56)	1.051 [0.268, 4.131] >.9999	1.053 [0.259, 4.284] >.9999	0.001 [-0.033, 0.035] >.9999	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0445
N	10/422 (2.37)	TZP_ALL	2/407 (0.49)	0.207 [0.046, 0.941] 0.0376	0.203 [0.044, 0.934] 0.0376	-0.019 [-0.035, -0.003] 0.0376	
Y	3/162 (1.85)	TZP_ALL	6/177 (3.39)	1.831 [0.465, 7.200] 0.5059	1.860 [0.457, 7.561] 0.5059	0.015 [-0.018, 0.049] 0.5059	
Sex							0.2818
Female	6/337 (1.78)	TZP_ALL	6/354 (1.69)	0.952 [0.310, 2.923] >.9999	0.951 [0.304, 2.979] >.9999	-0.001 [-0.020, 0.019] >.9999	
Male	7/247 (2.83)	TZP_ALL	2/230 (0.87)	0.307 [0.064, 1.462] 0.1781	0.301 [0.062, 1.463] 0.1781	-0.020 [-0.044, 0.004] 0.1781	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_saccd\_ae\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_saccd\_ae\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.8.9: Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-G.4.8.10: Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit**

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 10:38 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Potential non-immediate hypersensitivity ADVERSE EVENTS							
Overall	6/584 (1.03)	TZP_ALL	15/584 (2.57)	2.500 [0.977, 6.399] 0.0757	2.540 [0.978, 6.592] 0.0757	0.015 [0.000, 0.031] 0.0757	
Baseline BMI Group 2							0.9528
<30 kg/m2	1/182 (0.55)	TZP_ALL	3/177 (1.69)	3.085 [0.324, 29.376] 0.3660	3.121 [0.322, 30.289] 0.3660	0.011 [-0.010, 0.033] 0.3660	
>=30 to <35 kg/m2	3/215 (1.40)	TZP_ALL	6/213 (2.82)	2.019 [0.512, 7.968] 0.3368	2.048 [0.506, 8.299] 0.3368	0.014 [-0.013, 0.041] 0.3368	
>=35 kg/m2	2/187 (1.07)	TZP_ALL	6/194 (3.09)	2.892 [0.591, 14.147] 0.2845	2.952 [0.588, 14.815] 0.2845	0.020 [-0.008, 0.049] 0.2845	
Baseline BMI Group 3							0.2699
<40 kg/m2	4/508 (0.79)	TZP_ALL	13/504 (2.58)	3.276 [1.075, 9.978] 0.0290	3.336 [1.080, 10.302] 0.0290	0.018 [0.002, 0.034] 0.0290	

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

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 10:38 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>40 kg/m2	2/76 (2.63)	TZP_ALL	2/80 (2.50)	0.950 [0.137, 6.576] >.9999	0.949 [0.130, 6.910] >.9999	-0.001 [-0.051, 0.048] >.9999	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.4790
<=8.5%	3/240 (1.25)	TZP_ALL	5/240 (2.08)	1.667 [0.403, 6.896] 0.7243	1.681 [0.397, 7.113] 0.7243	0.008 [-0.015, 0.031] 0.7243	
>8.5%	3/344 (0.87)	TZP_ALL	10/344 (2.91)	3.333 [0.925, 12.007] 0.0892	3.403 [0.928, 12.475] 0.0892	0.020 [0.000, 0.041] 0.0892	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.9570
No	1/84 (1.19)	TZP_ALL	3/91 (3.30)	2.769 [0.294, 26.108] 0.6219	2.830 [0.289, 27.745] 0.6219	0.021 [-0.022, 0.064] 0.6219	
Yes	5/500 (1.00)	TZP_ALL	12/493 (2.43)	2.434 [0.864, 6.858] 0.0914	2.470 [0.864, 7.064] 0.0914	0.014 [-0.002, 0.030] 0.0914	
Baseline eGFR Group 1							0.8355



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

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 10:38 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/52 (1.92)	TZP_ALL	2/46 (4.35)	2.261 [0.212, 24.124] 0.5990	2.318 [0.203, 26.440] 0.5990	0.024 [-0.046, 0.094] 0.5990	
>=60 mL/min/1.73m2	5/532 (0.94)	TZP_ALL	13/538 (2.42)	2.571 [0.923, 7.161] 0.0936	2.610 [0.924, 7.373] 0.0936	0.015 [-0.001, 0.030] 0.0936	
Duration of Diabetes							0.1957
<=10 years	3/199 (1.51)	TZP_ALL	3/195 (1.54)	1.021 [0.209, 4.995] >.9999	1.021 [0.204, 5.120] >.9999	0.000 [-0.024, 0.024] >.9999	
>10 years	3/385 (0.78)	TZP_ALL	12/389 (3.08)	3.959 [1.126, 13.919] 0.0335	4.053 [1.135, 14.478] 0.0335	0.023 [0.004, 0.042] 0.0335	
Geographic Region 2							0.7590
Europe	1/159 (0.63)	TZP_ALL	2/149 (1.34)	2.134 [0.196, 23.293] 0.6119	2.150 [0.193, 23.957] 0.6119	0.007 [-0.015, 0.029] 0.6119	
Latin America	4/352 (1.14)	TZP_ALL	8/365 (2.19)	1.929 [0.586, 6.348] 0.3846	1.950 [0.582, 6.533] 0.3846	0.011 [-0.008, 0.029] 0.3846	

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

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 10:38 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/73 (1.37)	TZP_ALL	5/70 (7.14)	5.214 [0.625, 43.521] 0.1110	5.538 [0.630, 48.656] 0.1110	0.058 [-0.008, 0.124] 0.1110	
Insulin Optimization							0.4756
No (Group 1A)	1/105 (0.95)	TZP_ALL	5/98 (5.10)	5.357 [0.637, 45.049] 0.1086	5.591 [0.641, 48.735] 0.1086	0.041 [-0.006, 0.089] 0.1086	
Yes (Group 1B/2)	5/479 (1.04)	TZP_ALL	10/486 (2.06)	1.971 [0.679, 5.724] 0.2981	1.992 [0.676, 5.871] 0.2981	0.010 [-0.005, 0.026] 0.2981	
OECD Countries							0.1573
Non-OECD	5/361 (1.39)	TZP_ALL	7/367 (1.91)	1.377 [0.441, 4.299] 0.7726	1.384 [0.435, 4.403] 0.7726	0.005 [-0.013, 0.024] 0.7726	
OECD	1/223 (0.45)	TZP_ALL	8/217 (3.69)	8.221 [1.037, 65.180] 0.0188	8.498 [1.054, 68.525] 0.0188	0.032 [0.006, 0.059] 0.0188	
Pooled Age Group 1							0.5633

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

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 10:38 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	6/420 (1.43)	TZP_ALL	13/428 (3.04)	2.126 [0.816, 5.541] 0.1626	2.161 [0.814, 5.741] 0.1626	0.016 [-0.004, 0.036] 0.1626	
>=65 Years	0/164 (0.00)	TZP_ALL	2/156 (1.28)	5.256 [0.254, 108.609] 0.2369	5.324 [0.254, 111.770] 0.2369	0.013 [-0.005, 0.030] 0.2369	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6212
N	4/422 (0.95)	TZP_ALL	11/407 (2.70)	2.851 [0.915, 8.882] 0.0698	2.903 [0.917, 9.191] 0.0698	0.018 [-0.001, 0.036] 0.0698	
Y	2/162 (1.23)	TZP_ALL	4/177 (2.26)	1.831 [0.340, 9.861] 0.6866	1.850 [0.334, 10.237] 0.6866	0.010 [-0.017, 0.038] 0.6866	
Sex							0.3664
Female	4/337 (1.19)	TZP_ALL	7/354 (1.98)	1.666 [0.492, 5.639] 0.5469	1.679 [0.487, 5.790] 0.5469	0.008 [-0.011, 0.026] 0.5469	
Male	2/247 (0.81)	TZP_ALL	8/230 (3.48)	4.296 [0.922, 20.018] 0.0551	4.414 [0.928, 21.009] 0.0551	0.027 [0.001, 0.053] 0.0551	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_pnih\_ae\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_pnih\_ae\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.8.11: Reaktionen an der Injektionsstelle**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-G.4.8.12: Diabetische Retinopathien**

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 10:42 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Diabetic retinopathy complications ADVERSE EVENTS							
Overall	8/584 (1.37)	TZP_ALL	6/584 (1.03)	0.750 [0.262, 2.148] 0.7893	0.747 [0.258, 2.168] 0.7893	-0.003 [-0.016, 0.009] 0.7893	
Baseline BMI Group 2							0.9381
<30 kg/m2	2/182 (1.10)	TZP_ALL	2/177 (1.13)	1.028 [0.146, 7.220] >.9999	1.029 [0.143, 7.383] >.9999	0.000 [-0.021, 0.022] >.9999	
>=30 to <35 kg/m2	3/215 (1.40)	TZP_ALL	2/213 (0.94)	0.673 [0.114, 3.987] >.9999	0.670 [0.111, 4.049] >.9999	-0.005 [-0.025, 0.016] >.9999	
>=35 kg/m2	3/187 (1.60)	TZP_ALL	2/194 (1.03)	0.643 [0.109, 3.803] 0.6802	0.639 [0.106, 3.867] 0.6802	-0.006 [-0.029, 0.017] 0.6802	
Baseline BMI Group 3							0.1848
<40 kg/m2	8/508 (1.57)	TZP_ALL	4/504 (0.79)	0.504 [0.153, 1.663] 0.3849	0.500 [0.150, 1.671] 0.3849	-0.008 [-0.021, 0.006] 0.3849	

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

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 10:42 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	0/76 (0.00)	TZP_ALL	2/80 (2.50)	4.752 [0.232, 97.384] 0.4971	4.873 [0.230, 103.160] 0.4971	0.025 [-0.009, 0.059] 0.4971	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0640
<=8.5%	1/240 (0.42)	TZP_ALL	4/240 (1.67)	4.000 [0.450, 35.527] 0.3724	4.051 [0.449, 36.511] 0.3724	0.013 [-0.006, 0.031] 0.3724	
>8.5%	7/344 (2.03)	TZP_ALL	2/344 (0.58)	0.286 [0.060, 1.366] 0.1768	0.282 [0.058, 1.365] 0.1768	-0.015 [-0.031, 0.002] 0.1768	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8198
No	3/84 (3.57)	TZP_ALL	2/91 (2.20)	0.615 [0.105, 3.593] 0.6720	0.607 [0.099, 3.724] 0.6720	-0.014 [-0.064, 0.036] 0.6720	
Yes	5/500 (1.00)	TZP_ALL	4/493 (0.81)	0.811 [0.219, 3.004] >.9999	0.810 [0.216, 3.034] >.9999	-0.002 [-0.014, 0.010] >.9999	
Baseline eGFR Group 1							0.3320

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

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 10:42 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)		RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/52 (1.92)	TZP_ALL	2/46 (4.35)	2.261 [0.212, 24.124] 0.5990	2.318 [0.203, 26.440] 0.5990	0.024 [-0.046, 0.094] 0.5990	
>=60 mL/min/1.73m2	7/532 (1.32)	TZP_ALL	4/538 (0.74)	0.565 [0.166, 1.919] 0.3828	0.562 [0.163, 1.930] 0.3828	-0.006 [-0.018, 0.006] 0.3828	
Duration of Diabetes							0.8834
>10 years	8/385 (2.08)	TZP_ALL	6/389 (1.54)	0.742 [0.260, 2.119] 0.6023	0.738 [0.254, 2.148] 0.6023	-0.005 [-0.024, 0.013] 0.6023	
Geographic Region 2							0.8840
Europe	4/159 (2.52)	TZP_ALL	2/149 (1.34)	0.534 [0.099, 2.870] 0.6854	0.527 [0.095, 2.922] 0.6854	-0.012 [-0.042, 0.019] 0.6854	
Latin America	4/352 (1.14)	TZP_ALL	4/365 (1.10)	0.964 [0.243, 3.826] >.9999	0.964 [0.239, 3.885] >.9999	0.000 [-0.016, 0.015] >.9999	
Insulin Optimization							0.6121



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

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 10:42 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
No (Group 1A)	1/105 (0.95)	TZP_ALL	0/98 (0.00)	0.357 [0.015, 8.661] >.9999	0.354 [0.014, 8.784] >.9999	-0.010 [-0.028, 0.009] >.9999	
Yes (Group 1B/2)	7/479 (1.46)	TZP_ALL	6/486 (1.23)	0.845 [0.286, 2.495] 0.7877	0.843 [0.281, 2.527] 0.7877	-0.002 [-0.017, 0.012] 0.7877	
OECD Countries							0.9667
Non-OECD	4/361 (1.11)	TZP_ALL	3/367 (0.82)	0.738 [0.166, 3.273] 0.7232	0.736 [0.163, 3.310] 0.7232	-0.003 [-0.017, 0.011] 0.7232	
OECD	4/223 (1.79)	TZP_ALL	3/217 (1.38)	0.771 [0.175, 3.404] >.9999	0.768 [0.170, 3.470] >.9999	-0.004 [-0.027, 0.019] >.9999	
Pooled Age Group 1							0.7666
<65 Years	7/420 (1.67)	TZP_ALL	5/428 (1.17)	0.701 [0.224, 2.191] 0.5750	0.697 [0.220, 2.215] 0.5750	-0.005 [-0.021, 0.011] 0.5750	
>=65 Years	1/164 (0.61)	TZP_ALL	1/156 (0.64)	1.051 [0.066, 16.662] >.9999	1.052 [0.065, 16.960] >.9999	0.000 [-0.017, 0.018] >.9999	

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

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 10:42 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.3946
N	5/422 (1.18)	TZP_ALL	5/407 (1.23)	1.037 [0.302, 3.555] >.9999	1.037 [0.298, 3.610] >.9999	0.000 [-0.014, 0.015] >.9999	
Y	3/162 (1.85)	TZP_ALL	1/177 (0.56)	0.305 [0.032, 2.904] 0.3520	0.301 [0.031, 2.924] 0.3520	-0.013 [-0.036, 0.011] 0.3520	
Sex							0.9885
Female	5/337 (1.48)	TZP_ALL	4/354 (1.13)	0.762 [0.206, 2.812] 0.7469	0.759 [0.202, 2.850] 0.7469	-0.004 [-0.021, 0.013] 0.7469	
Male	3/247 (1.21)	TZP_ALL	2/230 (0.87)	0.716 [0.121, 4.246] >.9999	0.713 [0.118, 4.309] >.9999	-0.003 [-0.022, 0.015] >.9999	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_retino\_ae\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_retino\_ae\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.8.13: Akute Erkrankungen der Gallenblase**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

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

**Anhang 4-G.4.8.14: Erkrankungen der Leber**

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 17:44 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders ADVERSE EVENTS							
Overall	14/584 (2.40)	TZP_ALL	20/584 (3.42)	1.429 [0.729, 2.801] 0.3845	1.444 [0.722, 2.887] 0.3845	0.010 [-0.009, 0.030] 0.3845	
Baseline BMI Group 2							0.5685
<30 kg/m2	4/182 (2.20)	TZP_ALL	8/177 (4.52)	2.056 [0.630, 6.708] 0.2530	2.107 [0.623, 7.125] 0.2530	0.023 [-0.014, 0.061] 0.2530	
>=30 to <35 kg/m2	6/215 (2.79)	TZP_ALL	5/213 (2.35)	0.841 [0.261, 2.715] >.9999	0.837 [0.252, 2.786] >.9999	-0.004 [-0.034, 0.026] >.9999	
>=35 kg/m2	4/187 (2.14)	TZP_ALL	7/194 (3.61)	1.687 [0.502, 5.668] 0.5436	1.713 [0.493, 5.949] 0.5436	0.015 [-0.019, 0.048] 0.5436	
Baseline BMI Group 3							0.5701
<40 kg/m2	11/508 (2.17)	TZP_ALL	17/504 (3.37)	1.558 [0.737, 3.292] 0.2566	1.577 [0.731, 3.402] 0.2566	0.012 [-0.008, 0.032] 0.2566	

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

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5

17:44 15JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	3/76 (3.95)	TZP_ALL	3/80 (3.75)	0.950 [0.198, 4.563] >.9999	0.948 [0.185, 4.849] >.9999	-0.002 [-0.062, 0.058] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.2782
<=8.5%	5/240 (2.08)	TZP_ALL	11/240 (4.58)	2.200 [0.776, 6.236] 0.2024	2.258 [0.772, 6.600] 0.2024	0.025 [-0.007, 0.057] 0.2024	
>8.5%	9/344 (2.62)	TZP_ALL	9/344 (2.62)	1.000 [0.402, 2.489] >.9999	1.000 [0.392, 2.550] >.9999	0.000 [-0.024, 0.024] >.9999	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4235
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	2/91 (2.20)	4.617 [0.225, 94.801] 0.4979	4.721 [0.223, 99.767] 0.4979	0.022 [-0.008, 0.052] 0.4979	
Yes	14/500 (2.80)	TZP_ALL	18/493 (3.65)	1.304 [0.656, 2.593] 0.4770	1.315 [0.647, 2.675] 0.4770	0.009 [-0.013, 0.030] 0.4770	
Baseline eGFR Group 1							0.5771

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

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

17:44 15JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	1/46 (2.17)	3.387 [0.141, 81.138] 0.4694	3.462 [0.138, 87.082] 0.4694	0.022 [-0.020, 0.064] 0.4694	
>=60 mL/min/1.73m2	14/532 (2.63)	TZP_ALL	19/538 (3.53)	1.342 [0.680, 2.649] 0.4802	1.355 [0.672, 2.730] 0.4802	0.009 [-0.012, 0.030] 0.4802	
Duration of Diabetes							0.5865
<=10 years	3/199 (1.51)	TZP_ALL	6/195 (3.08)	2.041 [0.518, 8.046] 0.3338	2.074 [0.511, 8.413] 0.3338	0.016 [-0.014, 0.045] 0.3338	
>10 years	11/385 (2.86)	TZP_ALL	14/389 (3.60)	1.260 [0.579, 2.740] 0.6852	1.269 [0.569, 2.832] 0.6852	0.007 [-0.017, 0.032] 0.6852	
Geographic Region 2							0.5114
Europe	6/159 (3.77)	TZP_ALL	5/149 (3.36)	0.889 [0.277, 2.853] >.9999	0.885 [0.264, 2.965] >.9999	-0.004 [-0.046, 0.037] >.9999	
Latin America	8/352 (2.27)	TZP_ALL	13/365 (3.56)	1.567 [0.658, 3.735] 0.3779	1.588 [0.650, 3.879] 0.3779	0.013 [-0.012, 0.037] 0.3779	

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

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

17:44 15JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	0/73 (0.00)	TZP_ALL	2/70 (2.86)	5.213 [0.255, 106.681] 0.2379	5.365 [0.253, 113.754] 0.2379	0.029 [-0.010, 0.068] 0.2379	
Insulin Optimization							0.4322
No (Group 1A)	2/105 (1.90)	TZP_ALL	5/98 (5.10)	2.679 [0.532, 13.488] 0.2661	2.769 [0.525, 14.615] 0.2661	0.032 [-0.019, 0.083] 0.2661	
Yes (Group 1B/2)	12/479 (2.51)	TZP_ALL	15/486 (3.09)	1.232 [0.583, 2.604] 0.6972	1.239 [0.574, 2.676] 0.6972	0.006 [-0.015, 0.027] 0.6972	
OECD Countries							0.4244
Non-OECD	7/361 (1.94)	TZP_ALL	13/367 (3.54)	1.827 [0.737, 4.526] 0.2568	1.857 [0.732, 4.710] 0.2568	0.016 [-0.008, 0.040] 0.2568	
OECD	7/223 (3.14)	TZP_ALL	7/217 (3.23)	1.028 [0.367, 2.881] >.9999	1.029 [0.355, 2.983] >.9999	0.001 [-0.032, 0.034] >.9999	
Pooled Age Group 1							0.7765



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

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5

17:44 15JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	11/420 (2.62)	TZP_ALL	15/428 (3.50)	1.338 [0.622, 2.879] 0.5514	1.350 [0.613, 2.975] 0.5514	0.009 [-0.014, 0.032] 0.5514	
>=65 Years	3/164 (1.83)	TZP_ALL	5/156 (3.21)	1.752 [0.426, 7.209] 0.4927	1.777 [0.417, 7.564] 0.4927	0.014 [-0.021, 0.048] 0.4927	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8346
N	12/422 (2.84)	TZP_ALL	16/407 (3.93)	1.382 [0.662, 2.886] 0.4443	1.398 [0.653, 2.993] 0.4443	0.011 [-0.014, 0.036] 0.4443	
Y	2/162 (1.23)	TZP_ALL	4/177 (2.26)	1.831 [0.340, 9.861] 0.6866	1.850 [0.334, 10.237] 0.6866	0.010 [-0.017, 0.038] 0.6866	
Sex							0.2392
Female	5/337 (1.48)	TZP_ALL	12/354 (3.39)	2.285 [0.814, 6.416] 0.1406	2.330 [0.812, 6.685] 0.1406	0.019 [-0.004, 0.042] 0.1406	
Male	9/247 (3.64)	TZP_ALL	8/230 (3.48)	0.955 [0.375, 2.432] >.9999	0.953 [0.361, 2.513] >.9999	-0.002 [-0.035, 0.032] >.9999	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_hepato\_ae\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_hepato\_ae\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

**Anhang 4-G.4.8.15: Schwere gastrointestinale Ereignisse**

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 17:45 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Severe gastrointestinal events ADVERSE EVENTS							
Overall	2/584 (0.34)	TZP_ALL	18/584 (3.08)	9.000 [2.098, 38.613] 0.0004	9.254 [2.138, 40.067] 0.0004	0.027 [0.013, 0.042] 0.0004	
Baseline BMI Group 2							0.1653
<30 kg/m2	0/182 (0.00)	TZP_ALL	8/177 (4.52)	17.479 [1.016, 300.565] 0.0032	18.304 [1.048, 319.555] 0.0032	0.045 [0.015, 0.076] 0.0032	
>=30 to <35 kg/m2	0/215 (0.00)	TZP_ALL	7/213 (3.29)	15.141 [0.870, 263.439] 0.0072	15.654 [0.888, 275.828] 0.0072	0.033 [0.009, 0.057] 0.0072	
>=35 kg/m2	2/187 (1.07)	TZP_ALL	3/194 (1.55)	1.446 [0.244, 8.556] >.9999	1.453 [0.240, 8.795] >.9999	0.005 [-0.018, 0.028] >.9999	
Baseline BMI Group 3							0.0790
<40 kg/m2	1/508 (0.20)	TZP_ALL	17/504 (3.37)	17.135 [2.289, 128.270] <.0001	17.698 [2.346, 133.497] <.0001	0.032 [0.016, 0.048] <.0001	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	1/80 (1.25)	0.950 [0.060, 14.920] >.9999	0.949 [0.058, 15.453] >.9999	-0.001 [-0.036, 0.035] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7308
<=8.5%	1/240 (0.42)	TZP_ALL	7/240 (2.92)	7.000 [0.868, 56.461] 0.0680	7.180 [0.877, 58.814] 0.0680	0.025 [0.002, 0.048] 0.0680	

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

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 17:45 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a		
>8.5%	1/344 (0.29)	TZP_ALL 11/344 (3.20)	11.000 [1.428, 84.737] 0.0059	11.330 [1.455, 88.247] 0.0059	0.029 [0.010, 0.049] 0.0059		
Baseline Metformin Use - (Yes, No)						0.5730	
No	1/84 (1.19)	TZP_ALL 6/91 (6.59)	5.538 [0.681, 45.053] 0.1196	5.859 [0.690, 49.722] 0.1196	0.054 [-0.002, 0.110] 0.1196		
Yes	1/500 (0.20)	TZP_ALL 12/493 (2.43)	12.170 [1.589, 93.243] 0.0016	12.449 [1.613, 96.109] 0.0016	0.022 [0.008, 0.036] 0.0016		
Baseline eGFR Group 1						0.1978	
<60 mL/min/1.73m2	1/52 (1.92)	TZP_ALL 2/46 (4.35)	2.261 [0.212, 24.124] 0.5990	2.318 [0.203, 26.440] 0.5990	0.024 [-0.046, 0.094] 0.5990		
>=60 mL/min/1.73m2	1/532 (0.19)	TZP_ALL 16/538 (2.97)	15.822 [2.106, 118.878] 0.0002	16.276 [2.151, 123.171] 0.0002	0.028 [0.013, 0.043] 0.0002		
Duration of Diabetes						0.7806	
<=10 years	0/199 (0.00)	TZP_ALL 4/195 (2.05)	9.184 [0.498, 169.449] 0.0591	9.376 [0.501, 175.320] 0.0591	0.021 [0.001, 0.040] 0.0591		
>10 years	2/385 (0.52)	TZP_ALL 14/389 (3.60)	6.928 [1.585, 30.279] 0.0038	7.149 [1.614, 31.672] 0.0038	0.031 [0.011, 0.051] 0.0038		
Geographic Region 2						0.2873	

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

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 17:45 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Europe	0/159 (0.00)	TZP_ALL	2/149 (1.34)	5.334 [0.258, 110.205] 0.2332	5.407 [0.257, 113.552] 0.2332	0.013 [-0.005, 0.032] 0.2332	
Latin America	1/352 (0.28)	TZP_ALL	15/365 (4.11)	14.466 [1.921, 108.932] 0.0005	15.043 [1.976, 114.497] 0.0005	0.038 [0.017, 0.059] 0.0005	
US	1/73 (1.37)	TZP_ALL	1/70 (1.43)	1.043 [0.067, 16.351] >.9999	1.043 [0.064, 17.013] >.9999	0.001 [-0.038, 0.039] >.9999	
Insulin Optimization							0.6162
No (Group 1A)	0/105 (0.00)	TZP_ALL	5/98 (5.10)	11.782 [0.660, 210.304] 0.0248	12.412 [0.677, 227.479] 0.0248	0.051 [0.007, 0.095] 0.0248	
Yes (Group 1B/2)	2/479 (0.42)	TZP_ALL	13/486 (2.67)	6.406 [1.453, 28.237] 0.0070	6.555 [1.471, 29.205] 0.0070	0.023 [0.007, 0.038] 0.0070	
OECD Countries							0.9620
Non-OECD	1/361 (0.28)	TZP_ALL	9/367 (2.45)	8.853 [1.127, 69.520] 0.0207	9.050 [1.141, 71.805] 0.0207	0.022 [0.005, 0.038] 0.0207	
OECD	1/223 (0.45)	TZP_ALL	9/217 (4.15)	9.249 [1.182, 72.386] 0.0100	9.606 [1.207, 76.477] 0.0100	0.037 [0.009, 0.065] 0.0100	
Pooled Age Group 1							0.0414
<65 Years	0/420 (0.00)	TZP_ALL	16/428 (3.74)	32.384 [1.949, 538.041] <.0001	33.640 [2.012, 562.552] <.0001	0.037 [0.019, 0.055] <.0001	

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

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 17:45 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=65 Years	2/164 (1.22)	TZP_ALL	2/156 (1.28)	1.051 [0.150, 7.372] >.9999	1.052 [0.146, 7.561] >.9999	0.001 [-0.024, 0.025] >.9999	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0693
N	1/422 (0.24)	TZP_ALL	17/407 (4.18)	17.627 [2.357, 131.840] <.0001	18.351 [2.431, 138.544] <.0001	0.039 [0.019, 0.059] <.0001	
Y	1/162 (0.62)	TZP_ALL	1/177 (0.56)	0.915 [0.058, 14.513] >.9999	0.915 [0.057, 14.746] >.9999	-0.001 [-0.017, 0.016] >.9999	
Sex							0.8055
Female	1/337 (0.30)	TZP_ALL	11/354 (3.11)	10.472 [1.359, 80.669] 0.0061	10.776 [1.384, 83.924] 0.0061	0.028 [0.009, 0.047] 0.0061	
Male	1/247 (0.40)	TZP_ALL	7/230 (3.04)	7.517 [0.932, 60.630] 0.0319	7.722 [0.943, 63.255] 0.0319	0.026 [0.003, 0.050] 0.0319	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_sevgi\_ae\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_sevgi\_ae\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.8.16: Akute renale Ereignisse**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-G.4.8.17: Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-G.4.8.18: Amputation / periphere Revaskularisation**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.



**Anhang 4-G.4.9: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

**Anhang 4-G.4.9.1: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC**

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD							
TEAEs by SOC							
Gastrointestinal disorders							
Overall	51/584 (8.73)	TZP_ALL	260/584 (44.52)	5.098 [3.863, 6.728] <.0001	8.387 [6.027, 11.670] <.0001	0.358 [0.312, 0.404] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.2110
<30 kg/m2	15/182 (8.24)	TZP_ALL	91/177 (51.41)	6.238 [3.763, 10.341] <.0001	11.781 [6.433, 21.573] <.0001	0.432 [0.348, 0.515] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	17/215 (7.91)	TZP_ALL	93/213 (43.66)	5.522 [3.413, 8.933] <.0001	9.026 [5.133, 15.874] <.0001	0.358 [0.282, 0.433] <.0001	
>=35 kg/m2	19/187 (10.16)	TZP_ALL	76/194 (39.18)	3.856 [2.432, 6.113] <.0001	5.695 [3.269, 9.921] <.0001	0.290 [0.209, 0.371] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.0425
<40 kg/m2	41/508 (8.07)	TZP_ALL	230/504 (45.63)	5.654 [4.153, 7.698] <.0001	9.561 [6.643, 13.762] <.0001	0.376 [0.326, 0.425] <.0001	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	10/76 (13.16)	TZP_ALL	30/80 (37.50)	2.850 [1.498, 5.422] 0.0005	3.960 [1.771, 8.853] 0.0005	0.243 [0.113, 0.374] 0.0005	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8593
<=8.5%	18/240 (7.50)	TZP_ALL	100/240 (41.67)	5.556 [3.476, 8.879] <.0001	8.810 [5.110, 15.187] <.0001	0.342 [0.271, 0.412] <.0001	
>8.5%	33/344 (9.59)	TZP_ALL	160/344 (46.51)	4.848 [3.438, 6.837] <.0001	8.195 [5.402, 12.431] <.0001	0.369 [0.308, 0.430] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0908
No	6/84 (7.14)	TZP_ALL	53/91 (58.24)	8.154 [3.699, 17.974] <.0001	18.132 [7.161, 45.909] <.0001	0.511 [0.396, 0.626] <.0001	
Yes	45/500 (9.00)	TZP_ALL	207/493 (41.99)	4.665 [3.465, 6.281] <.0001	7.318 [5.133, 10.434] <.0001	0.330 [0.280, 0.380] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.3707

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	3/52 (5.77)	TZP_ALL	23/46 (50.00)	8.667 [2.783, 26.986] <.0001	16.333 [4.446, 59.999] <.0001	0.442 [0.285, 0.600] <.0001	
>=60 mL/min/1.73m2	48/532 (9.02)	TZP_ALL	237/538 (44.05)	4.882 [3.667, 6.500] <.0001	7.939 [5.640, 11.176] <.0001	0.350 [0.302, 0.399] <.0001	
Duration of Diabetes							0.9434
<=10 years	15/199 (7.54)	TZP_ALL	79/195 (40.51)	5.375 [3.210, 9.000] <.0001	8.354 [4.590, 15.206] <.0001	0.330 [0.252, 0.408] <.0001	
>10 years	36/385 (9.35)	TZP_ALL	181/389 (46.53)	4.976 [3.582, 6.913] <.0001	8.436 [5.673, 12.544] <.0001	0.372 [0.314, 0.429] <.0001	
Geographic Region 2							0.0401
Europe	15/159 (9.43)	TZP_ALL	47/149 (31.54)	3.344 [1.955, 5.718] <.0001	4.424 [2.346, 8.340] <.0001	0.221 [0.134, 0.308] <.0001	
Latin America	27/352 (7.67)	TZP_ALL	179/365 (49.04)	6.394 [4.384, 9.323] <.0001	11.584 [7.439, 18.040] <.0001	0.414 [0.355, 0.472] <.0001	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	9/73 (12.33)	TZP_ALL	34/70 (48.57)	3.940 [2.041, 7.603] <.0001	6.716 [2.898, 15.566] <.0001	0.362 [0.223, 0.502] <.0001	
Insulin Optimization							0.1584
No (Group 1A)	3/105 (2.86)	TZP_ALL	37/98 (37.76)	13.214 [4.210, 41.480] <.0001	20.623 [6.097, 69.755] <.0001	0.349 [0.248, 0.450] <.0001	
Yes (Group 1B/2)	48/479 (10.02)	TZP_ALL	223/486 (45.88)	4.579 [3.443, 6.090] <.0001	7.614 [5.378, 10.777] <.0001	0.359 [0.307, 0.410] <.0001	
OECD Countries							0.0382
Non-OECD	24/361 (6.65)	TZP_ALL	165/367 (44.96)	6.763 [4.521, 10.117] <.0001	11.470 [7.224, 18.211] <.0001	0.383 [0.326, 0.440] <.0001	
OECD	27/223 (12.11)	TZP_ALL	95/217 (43.78)	3.616 [2.462, 5.311] <.0001	5.653 [3.485, 9.167] <.0001	0.317 [0.238, 0.395] <.0001	
Pooled Age Group 1							0.5091

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	36/420 (8.57)	TZP_ALL	195/428 (45.56)	5.315 [3.825, 7.387] <.0001	8.927 [6.038, 13.199] <.0001	0.370 [0.316, 0.424] <.0001	
>=65 Years	15/164 (9.15)	TZP_ALL	65/156 (41.67)	4.556 [2.717, 7.639] <.0001	7.095 [3.821, 13.177] <.0001	0.325 [0.236, 0.414] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0842
N	31/422 (7.35)	TZP_ALL	182/407 (44.72)	6.087 [4.266, 8.687] <.0001	10.202 [6.740, 15.445] <.0001	0.374 [0.319, 0.428] <.0001	
Y	20/162 (12.35)	TZP_ALL	78/177 (44.07)	3.569 [2.293, 5.557] <.0001	5.594 [3.214, 9.737] <.0001	0.317 [0.228, 0.406] <.0001	
Sex							0.2780
Female	37/337 (10.98)	TZP_ALL	168/354 (47.46)	4.322 [3.129, 5.972] <.0001	7.323 [4.908, 10.927] <.0001	0.365 [0.303, 0.427] <.0001	
Male	14/247 (5.67)	TZP_ALL	92/230 (40.00)	7.057 [4.142, 12.023] <.0001	11.095 [6.087, 20.225] <.0001	0.343 [0.274, 0.413] <.0001	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Investigations							
Overall	30/584 (5.14)	TZP_ALL	51/584 (8.73)	1.700 [1.099, 2.629] 0.0207	1.767 [1.108, 2.817] 0.0207	0.036 [0.007, 0.065] 0.0207	
Baseline BMI Group 2							0.6105
<30 kg/m2	9/182 (4.95)	TZP_ALL	20/177 (11.30)	2.285 [1.070, 4.881] 0.0328	2.449 [1.083, 5.537] 0.0328	0.064 [0.007, 0.120] 0.0328	
>=30 to <35 kg/m2	11/215 (5.12)	TZP_ALL	17/213 (7.98)	1.560 [0.748, 3.251] 0.2472	1.609 [0.735, 3.521] 0.2472	0.029 [-0.018, 0.075] 0.2472	
>=35 kg/m2	10/187 (5.35)	TZP_ALL	14/194 (7.22)	1.349 [0.615, 2.962] 0.5296	1.377 [0.596, 3.181] 0.5296	0.019 [-0.030, 0.067] 0.5296	
Baseline BMI Group 3							0.7173
<40 kg/m2	26/508 (5.12)	TZP_ALL	45/504 (8.93)	1.745 [1.094, 2.782] 0.0193	1.817 [1.103, 2.995] 0.0193	0.038 [0.007, 0.070] 0.0193	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	4/76 (5.26)	TZP_ALL	6/80 (7.50)	1.425 [0.418, 4.854] 0.7465	1.459 [0.395, 5.388] 0.7465	0.022 [-0.054, 0.099] 0.7465	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0633
<=8.5%	9/240 (3.75)	TZP_ALL	26/240 (10.83)	2.889 [1.383, 6.034] 0.0043	3.118 [1.429, 6.806] 0.0043	0.071 [0.025, 0.117] 0.0043	
>8.5%	21/344 (6.10)	TZP_ALL	25/344 (7.27)	1.190 [0.680, 2.085] 0.6475	1.205 [0.661, 2.197] 0.6475	0.012 [-0.026, 0.049] 0.6475	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6146
No	3/84 (3.57)	TZP_ALL	8/91 (8.79)	2.462 [0.675, 8.972] 0.2158	2.602 [0.667, 10.157] 0.2158	0.052 [-0.018, 0.123] 0.2158	
Yes	27/500 (5.40)	TZP_ALL	43/493 (8.72)	1.615 [1.015, 2.571] 0.0471	1.674 [1.017, 2.755] 0.0471	0.033 [0.001, 0.065] 0.0471	
Baseline eGFR Group 1							0.7951

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	2/52 (3.85)	TZP_ALL	4/46 (8.70)	2.261 [0.434, 11.777] 0.4151	2.381 [0.415, 13.650] 0.4151	0.048 [-0.048, 0.145] 0.4151	
>=60 mL/min/1.73m2	28/532 (5.26)	TZP_ALL	47/538 (8.74)	1.660 [1.056, 2.609] 0.0307	1.723 [1.062, 2.796] 0.0307	0.035 [0.004, 0.065] 0.0307	
Duration of Diabetes							0.0351
<=10 years	4/199 (2.01)	TZP_ALL	18/195 (9.23)	4.592 [1.583, 13.325] 0.0018	4.958 [1.646, 14.929] 0.0018	0.072 [0.027, 0.117] 0.0018	
>10 years	26/385 (6.75)	TZP_ALL	33/389 (8.48)	1.256 [0.766, 2.059] 0.4170	1.280 [0.750, 2.184] 0.4170	0.017 [-0.020, 0.055] 0.4170	
Geographic Region 2							0.7263
Europe	7/159 (4.40)	TZP_ALL	14/149 (9.40)	2.134 [0.886, 5.142] 0.1124	2.252 [0.883, 5.744] 0.1124	0.050 [-0.007, 0.107] 0.1124	
Latin America	16/352 (4.55)	TZP_ALL	24/365 (6.58)	1.447 [0.782, 2.677] 0.2578	1.478 [0.771, 2.832] 0.2578	0.020 [-0.013, 0.054] 0.2578	



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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	7/73 (9.59)	TZP_ALL	13/70 (18.57)	1.937 [0.821, 4.569] 0.1505	2.150 [0.803, 5.757] 0.1505	0.090 [-0.024, 0.203] 0.1505	
Insulin Optimization							0.7780
No (Group 1A)	5/105 (4.76)	TZP_ALL	7/98 (7.14)	1.500 [0.492, 4.570] 0.5586	1.538 [0.472, 5.018] 0.5586	0.024 [-0.041, 0.089] 0.5586	
Yes (Group 1B/2)	25/479 (5.22)	TZP_ALL	44/486 (9.05)	1.735 [1.079, 2.788] 0.0242	1.808 [1.088, 3.005] 0.0242	0.038 [0.006, 0.071] 0.0242	
OECD Countries							0.3544
Non-OECD	18/361 (4.99)	TZP_ALL	26/367 (7.08)	1.421 [0.793, 2.546] 0.2769	1.453 [0.782, 2.699] 0.2769	0.021 [-0.014, 0.056] 0.2769	
OECD	12/223 (5.38)	TZP_ALL	25/217 (11.52)	2.141 [1.104, 4.152] 0.0250	2.289 [1.119, 4.683] 0.0250	0.061 [0.010, 0.113] 0.0250	
Pooled Age Group 1							0.5175

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	24/420 (5.71)	TZP_ALL	38/428 (8.88)	1.554 [0.949, 2.544] 0.0866	1.608 [0.946, 2.731] 0.0866	0.032 [-0.003, 0.067] 0.0866	
>=65 Years	6/164 (3.66)	TZP_ALL	13/156 (8.33)	2.278 [0.888, 5.844] 0.0980	2.394 [0.886, 6.465] 0.0980	0.047 [-0.005, 0.099] 0.0980	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.4890
N	18/422 (4.27)	TZP_ALL	33/407 (8.11)	1.901 [1.088, 3.321] 0.0292	1.980 [1.096, 3.577] 0.0292	0.038 [0.006, 0.071] 0.0292	
Y	12/162 (7.41)	TZP_ALL	18/177 (10.17)	1.373 [0.683, 2.761] 0.4454	1.415 [0.659, 3.037] 0.4454	0.028 [-0.032, 0.088] 0.4454	
Sex							0.3471
Female	15/337 (4.45)	TZP_ALL	22/354 (6.21)	1.396 [0.737, 2.646] 0.3164	1.422 [0.725, 2.791] 0.3164	0.018 [-0.016, 0.051] 0.3164	
Male	15/247 (6.07)	TZP_ALL	29/230 (12.61)	2.076 [1.143, 3.771] 0.0170	2.232 [1.163, 4.280] 0.0170	0.065 [0.013, 0.118] 0.0170	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders							
Overall	69/584 (11.82)	TZP_ALL	105/584 (17.98)	1.522 [1.149, 2.016] 0.0039	1.636 [1.178, 2.272] 0.0039	0.062 [0.021, 0.102] 0.0039	
Baseline BMI Group 2							0.2977
<30 kg/m2	26/182 (14.29)	TZP_ALL	42/177 (23.73)	1.661 [1.066, 2.587] 0.0306	1.867 [1.087, 3.205] 0.0306	0.094 [0.014, 0.175] 0.0306	
>=30 to <35 kg/m2	20/215 (9.30)	TZP_ALL	37/213 (17.37)	1.867 [1.121, 3.109] 0.0156	2.050 [1.147, 3.664] 0.0156	0.081 [0.017, 0.145] 0.0156	
>=35 kg/m2	23/187 (12.30)	TZP_ALL	26/194 (13.40)	1.090 [0.645, 1.840] 0.7620	1.104 [0.605, 2.013] 0.7620	0.011 [-0.056, 0.078] 0.7620	
Baseline BMI Group 3							0.3396
<40 kg/m2	60/508 (11.81)	TZP_ALL	95/504 (18.85)	1.596 [1.184, 2.152] 0.0022	1.734 [1.222, 2.461] 0.0022	0.070 [0.026, 0.115] 0.0022	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	9/76 (11.84)	TZP_ALL	10/80 (12.50)	1.056 [0.454, 2.455] >.9999	1.063 [0.407, 2.780] >.9999	0.007 [-0.096, 0.109] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7320
<=8.5%	23/240 (9.58)	TZP_ALL	38/240 (15.83)	1.652 [1.016, 2.686] 0.0544	1.775 [1.022, 3.083] 0.0544	0.063 [0.003, 0.122] 0.0544	
>8.5%	46/344 (13.37)	TZP_ALL	67/344 (19.48)	1.457 [1.032, 2.055] 0.0393	1.567 [1.041, 2.360] 0.0393	0.061 [0.006, 0.116] 0.0393	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5844
No	13/84 (15.48)	TZP_ALL	18/91 (19.78)	1.278 [0.668, 2.445] 0.5533	1.347 [0.614, 2.951] 0.5533	0.043 [-0.070, 0.156] 0.5533	
Yes	56/500 (11.20)	TZP_ALL	87/493 (17.65)	1.576 [1.153, 2.152] 0.0049	1.699 [1.183, 2.439] 0.0049	0.064 [0.021, 0.108] 0.0049	
Baseline eGFR Group 1							0.7807

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	5/52 (9.62)	TZP_ALL	8/46 (17.39)	1.809 [0.636, 5.141] 0.3721	1.979 [0.598, 6.547] 0.3721	0.078 [-0.058, 0.213] 0.3721	
>=60 mL/min/1.73m2	64/532 (12.03)	TZP_ALL	97/538 (18.03)	1.499 [1.119, 2.007] 0.0062	1.608 [1.143, 2.263] 0.0062	0.060 [0.017, 0.103] 0.0062	
Duration of Diabetes							0.4531
<=10 years	19/199 (9.55)	TZP_ALL	24/195 (12.31)	1.289 [0.730, 2.276] 0.4213	1.330 [0.703, 2.515] 0.4213	0.028 [-0.034, 0.089] 0.4213	
>10 years	50/385 (12.99)	TZP_ALL	81/389 (20.82)	1.603 [1.161, 2.215] 0.0040	1.762 [1.199, 2.589] 0.0040	0.078 [0.026, 0.131] 0.0040	
Geographic Region 2							0.3185
Europe	13/159 (8.18)	TZP_ALL	11/149 (7.38)	0.903 [0.418, 1.953] 0.8344	0.895 [0.388, 2.065] 0.8344	-0.008 [-0.068, 0.052] 0.8344	
Latin America	51/352 (14.49)	TZP_ALL	85/365 (23.29)	1.607 [1.173, 2.202] 0.0031	1.792 [1.221, 2.629] 0.0031	0.088 [0.031, 0.145] 0.0031	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	5/73 (6.85)	TZP_ALL	9/70 (12.86)	1.877 [0.662, 5.326] 0.2689	2.007 [0.638, 6.315] 0.2689	0.060 [-0.037, 0.158] 0.2689	
Insulin Optimization							0.4580
No (Group 1A)	7/105 (6.67)	TZP_ALL	14/98 (14.29)	2.143 [0.903, 5.087] 0.1054	2.333 [0.900, 6.051] 0.1054	0.076 [-0.008, 0.160] 0.1054	
Yes (Group 1B/2)	62/479 (12.94)	TZP_ALL	91/486 (18.72)	1.447 [1.075, 1.947] 0.0171	1.549 [1.091, 2.201] 0.0171	0.058 [0.012, 0.104] 0.0171	
OECD Countries							0.2462
Non-OECD	42/361 (11.63)	TZP_ALL	73/367 (19.89)	1.710 [1.204, 2.428] 0.0023	1.886 [1.250, 2.845] 0.0023	0.083 [0.030, 0.135] 0.0023	
OECD	27/223 (12.11)	TZP_ALL	32/217 (14.75)	1.218 [0.756, 1.962] 0.4846	1.256 [0.724, 2.177] 0.4846	0.026 [-0.037, 0.090] 0.4846	
Pooled Age Group 1							0.1396

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	57/420 (13.57)	TZP_ALL	78/428 (18.22)	1.343 [0.981, 1.838] 0.0743	1.419 [0.979, 2.058] 0.0743	0.047 [-0.003, 0.096] 0.0743	
>=65 Years	12/164 (7.32)	TZP_ALL	27/156 (17.31)	2.365 [1.243, 4.503] 0.0096	2.651 [1.291, 5.443] 0.0096	0.100 [0.028, 0.171] 0.0096	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6228
N	51/422 (12.09)	TZP_ALL	78/407 (19.16)	1.586 [1.145, 2.196] 0.0054	1.725 [1.176, 2.529] 0.0054	0.071 [0.022, 0.120] 0.0054	
Y	18/162 (11.11)	TZP_ALL	27/177 (15.25)	1.373 [0.787, 2.396] 0.3364	1.440 [0.760, 2.727] 0.3364	0.041 [-0.030, 0.113] 0.3364	
Sex							0.7295
Female	44/337 (13.06)	TZP_ALL	67/354 (18.93)	1.450 [1.022, 2.057] 0.0384	1.555 [1.028, 2.351] 0.0384	0.059 [0.004, 0.113] 0.0384	
Male	25/247 (10.12)	TZP_ALL	38/230 (16.52)	1.632 [1.018, 2.616] 0.0428	1.758 [1.024, 3.017] 0.0428	0.064 [0.003, 0.125] 0.0428	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Skin and subcutaneous tissue disorders							
Overall	11/584 (1.88)	TZP_ALL	33/584 (5.65)	3.000 [1.531, 5.878] 0.0010	3.120 [1.561, 6.234] 0.0010	0.038 [0.016, 0.059] 0.0010	
Baseline BMI Group 2							0.9793
<30 kg/m2	2/182 (1.10)	TZP_ALL	7/177 (3.95)	3.599 [0.758, 17.089] 0.1008	3.706 [0.759, 18.089] 0.1008	0.029 [-0.004, 0.061] 0.1008	
>=30 to <35 kg/m2	6/215 (2.79)	TZP_ALL	16/213 (7.51)	2.692 [1.074, 6.747] 0.0296	2.829 [1.085, 7.376] 0.0296	0.047 [0.006, 0.089] 0.0296	
>=35 kg/m2	3/187 (1.60)	TZP_ALL	10/194 (5.15)	3.213 [0.898, 11.493] 0.0875	3.333 [0.903, 12.308] 0.0875	0.036 [0.000, 0.071] 0.0875	
Baseline BMI Group 3							0.4877
<40 kg/m2	9/508 (1.77)	TZP_ALL	29/504 (5.75)	3.248 [1.553, 6.791] 0.0008	3.385 [1.586, 7.226] 0.0008	0.040 [0.016, 0.063] 0.0008	



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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 17 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/76 (2.63)	TZP_ALL	4/80 (5.00)	1.900 [0.358, 10.074] 0.6820	1.947 [0.346, 10.955] 0.6820	0.024 [-0.036, 0.083] 0.6820	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.5180
<=8.5%	3/240 (1.25)	TZP_ALL	13/240 (5.42)	4.333 [1.251, 15.013] 0.0192	4.524 [1.272, 16.086] 0.0192	0.042 [0.010, 0.074] 0.0192	
>8.5%	8/344 (2.33)	TZP_ALL	20/344 (5.81)	2.500 [1.116, 5.598] 0.0320	2.593 [1.126, 5.969] 0.0320	0.035 [0.005, 0.064] 0.0320	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6659
No	1/84 (1.19)	TZP_ALL	6/91 (6.59)	5.538 [0.681, 45.053] 0.1196	5.859 [0.690, 49.722] 0.1196	0.054 [-0.002, 0.110] 0.1196	
Yes	10/500 (2.00)	TZP_ALL	27/493 (5.48)	2.738 [1.340, 5.597] 0.0041	2.839 [1.359, 5.930] 0.0041	0.035 [0.011, 0.058] 0.0041	
Baseline eGFR Group 1							0.2702

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	2/52 (3.85)	TZP_ALL	2/46 (4.35)	1.130 [0.166, 7.706] >.9999	1.136 [0.154, 8.408] >.9999	0.005 [-0.074, 0.084] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	9/532 (1.69)	TZP_ALL	31/538 (5.76)	3.406 [1.637, 7.085] 0.0005	3.553 [1.675, 7.538] 0.0005	0.041 [0.018, 0.063] 0.0005	
Duration of Diabetes							0.8528
<=10 years	4/199 (2.01)	TZP_ALL	11/195 (5.64)	2.806 [0.909, 8.663] 0.0689	2.914 [0.912, 9.315] 0.0689	0.036 [-0.001, 0.074] 0.0689	
>10 years	7/385 (1.82)	TZP_ALL	22/389 (5.66)	3.111 [1.345, 7.196] 0.0070	3.237 [1.366, 7.669] 0.0070	0.038 [0.012, 0.065] 0.0070	
Geographic Region 2							0.2922
Europe	3/159 (1.89)	TZP_ALL	4/149 (2.68)	1.423 [0.324, 6.251] 0.7156	1.434 [0.316, 6.519] 0.7156	0.008 [-0.026, 0.041] 0.7156	
Latin America	7/352 (1.99)	TZP_ALL	19/365 (5.21)	2.618 [1.114, 6.150] 0.0268	2.706 [1.123, 6.521] 0.0268	0.032 [0.005, 0.059] 0.0268	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 19 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/73 (1.37)	TZP_ALL	10/70 (14.29)	10.429 [1.371, 79.349] 0.0040	12.000 [1.493, 96.437] 0.0040	0.129 [0.043, 0.215] 0.0040	
Insulin Optimization							0.0978
No (Group 1A)	0/105 (0.00)	TZP_ALL	10/98 (10.20)	22.492 [1.336, 378.755] 0.0005	25.034 [1.447, 433.243] 0.0005	0.102 [0.042, 0.162] 0.0005	
Yes (Group 1B/2)	11/479 (2.30)	TZP_ALL	23/486 (4.73)	2.061 [1.016, 4.180] 0.0535	2.113 [1.019, 4.385] 0.0535	0.024 [0.001, 0.048] 0.0535	
OECD Countries							0.1582
Non-OECD	8/361 (2.22)	TZP_ALL	16/367 (4.36)	1.967 [0.853, 4.540] 0.1451	2.011 [0.850, 4.760] 0.1451	0.021 [-0.004, 0.047] 0.1451	
OECD	3/223 (1.35)	TZP_ALL	17/217 (7.83)	5.823 [1.731, 19.588] 0.0010	6.233 [1.800, 21.588] 0.0010	0.065 [0.026, 0.104] 0.0010	
Pooled Age Group 1							0.5678

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 20 of 20  
 13:15 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	10/420 (2.38)	TZP_ALL	27/428 (6.31)	2.650 [1.299, 5.405] 0.0065	2.761 [1.319, 5.777] 0.0065	0.039 [0.012, 0.067] 0.0065	
>=65 Years	1/164 (0.61)	TZP_ALL	6/156 (3.85)	6.308 [0.768, 51.800] 0.0615	6.520 [0.776, 54.787] 0.0615	0.032 [0.000, 0.065] 0.0615	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5508
N	7/422 (1.66)	TZP_ALL	23/407 (5.65)	3.407 [1.478, 7.852] 0.0025	3.551 [1.507, 8.369] 0.0025	0.040 [0.014, 0.065] 0.0025	
Y	4/162 (2.47)	TZP_ALL	10/177 (5.65)	2.288 [0.732, 7.153] 0.1765	2.365 [0.727, 7.696] 0.1765	0.032 [-0.010, 0.073] 0.1765	
Sex							0.3915
Female	7/337 (2.08)	TZP_ALL	17/354 (4.80)	2.312 [0.971, 5.504] 0.0613	2.378 [0.973, 5.810] 0.0613	0.027 [0.000, 0.054] 0.0613	
Male	4/247 (1.62)	TZP_ALL	16/230 (6.96)	4.296 [1.458, 12.660] 0.0049	4.542 [1.495, 13.795] 0.0049	0.053 [0.017, 0.090] 0.0049	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_sg\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_sg\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.9.2: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT**

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal distension							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	15/584 (2.57)	15.000 [1.988, 113.187] 0.0005	15.369 [2.023, 116.733] 0.0005	0.024 [0.011, 0.037] 0.0005	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9115
<=8.5%	0/240 (0.00)	TZP_ALL	3/240 (1.25)	7.000 [0.364, 134.788] 0.2484	7.088 [0.364, 137.975] 0.2484	0.013 [-0.002, 0.027] 0.2484	
>8.5%	1/344 (0.29)	TZP_ALL	12/344 (3.49)	12.000 [1.569, 91.782] 0.0031	12.398 [1.603, 95.877] 0.0031	0.032 [0.012, 0.052] 0.0031	
Geographic Region 2							0.5071
Europe	0/159 (0.00)	TZP_ALL	5/149 (3.36)	11.736 [0.655, 210.417] 0.0256	12.142 [0.666, 221.507] 0.0256	0.034 [0.005, 0.062] 0.0256	
Latin America	0/352 (0.00)	TZP_ALL	7/365 (1.92)	14.466 [0.829, 252.347] 0.0153	14.749 [0.839, 259.214] 0.0153	0.019 [0.005, 0.033] 0.0153	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/73 (1.37)	TZP_ALL	3/70 (4.29)	3.129 [0.333, 29.367] 0.3593	3.224 [0.327, 31.756] 0.3593	0.029 [-0.025, 0.084] 0.3593	
Pooled Age Group 1							0.9488
<65 Years	1/420 (0.24)	TZP_ALL	12/428 (2.80)	11.776 [1.538, 90.160] 0.0032	12.087 [1.565, 93.372] 0.0032	0.026 [0.009, 0.042] 0.0032	
>=65 Years	0/164 (0.00)	TZP_ALL	3/156 (1.92)	7.358 [0.383, 141.296] 0.1147	7.502 [0.384, 146.417] 0.1147	0.019 [-0.002, 0.041] 0.1147	
Sex							0.8763
Female	1/337 (0.30)	TZP_ALL	11/354 (3.11)	10.472 [1.359, 80.669] 0.0061	10.776 [1.384, 83.924] 0.0061	0.028 [0.009, 0.047] 0.0061	
Male	0/247 (0.00)	TZP_ALL	4/230 (1.74)	9.664 [0.523, 178.504] 0.0533	9.834 [0.527, 183.678] 0.0533	0.017 [0.000, 0.034] 0.0533	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain							

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	21/584 (3.60)	21.000 [2.834, 155.606] <.0001	21.746 [2.915, 162.204] <.0001	0.034 [0.019, 0.050] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9890
<=8.5%	0/240 (0.00)	TZP_ALL	5/240 (2.08)	11.000 [0.612, 197.835] 0.0612	11.234 [0.618, 204.289] 0.0612	0.021 [0.003, 0.039] 0.0612	
>8.5%	1/344 (0.29)	TZP_ALL	16/344 (4.65)	16.000 [2.134, 119.982] 0.0002	16.732 [2.206, 126.881] 0.0002	0.044 [0.021, 0.067] 0.0002	
Geographic Region 2							0.0988
Europe	0/159 (0.00)	TZP_ALL	4/149 (2.68)	9.602 [0.521, 176.829] 0.0536	9.866 [0.527, 184.835] 0.0536	0.027 [0.001, 0.053] 0.0536	
Latin America	0/352 (0.00)	TZP_ALL	17/365 (4.66)	33.755 [2.038, 559.167] <.0001	35.402 [2.121, 590.980] <.0001	0.047 [0.025, 0.068] <.0001	
US	1/73 (1.37)	TZP_ALL	0/70 (0.00)	0.348 [0.014, 8.389] >.9999	0.343 [0.014, 8.557] >.9999	-0.014 [-0.040, 0.013] >.9999	



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pooled Age Group 1							0.7660
<65 Years	1/420 (0.24)	TZP_ALL	18/428 (4.21)	17.664 [2.369, 131.719] <.0001	18.395 [2.444, 138.429] <.0001	0.040 [0.020, 0.059] <.0001	
>=65 Years	0/164 (0.00)	TZP_ALL	3/156 (1.92)	7.358 [0.383, 141.296] 0.1147	7.502 [0.384, 146.417] 0.1147	0.019 [-0.002, 0.041] 0.1147	
Sex							0.7451
Female	1/337 (0.30)	TZP_ALL	14/354 (3.95)	13.328 [1.762, 100.797] 0.0009	13.835 [1.809, 105.802] 0.0009	0.037 [0.015, 0.058] 0.0009	
Male	0/247 (0.00)	TZP_ALL	7/230 (3.04)	16.106 [0.925, 280.421] 0.0058	16.611 [0.943, 292.501] 0.0058	0.030 [0.008, 0.053] 0.0058	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain upper							
Overall	2/584 (0.34)	TZP_ALL	19/584 (3.25)	9.500 [2.223, 40.601] 0.0002	9.786 [2.269, 42.205] 0.0002	0.029 [0.014, 0.044] 0.0002	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.4340
<=8.5%	1/240 (0.42)	TZP_ALL	5/240 (2.08)	5.000 [0.589, 42.479] 0.2158	5.085 [0.590, 43.855] 0.2158	0.017 [-0.003, 0.036] 0.2158	
>8.5%	1/344 (0.29)	TZP_ALL	14/344 (4.07)	14.000 [1.851, 105.879] 0.0009	14.552 [1.903, 111.282] 0.0009	0.038 [0.016, 0.059] 0.0009	
Geographic Region 2							0.7630
Europe	1/159 (0.63)	TZP_ALL	5/149 (3.36)	5.336 [0.631, 45.140] 0.1108	5.486 [0.633, 47.517] 0.1108	0.027 [-0.004, 0.059] 0.1108	
Latin America	1/352 (0.28)	TZP_ALL	13/365 (3.56)	12.537 [1.649, 95.331] 0.0017	12.963 [1.687, 99.626] 0.0017	0.033 [0.013, 0.053] 0.0017	
US	0/73 (0.00)	TZP_ALL	1/70 (1.43)	3.128 [0.130, 75.503] 0.4895	3.173 [0.127, 79.197] 0.4895	0.014 [-0.014, 0.042] 0.4895	
Pooled Age Group 1							0.7918

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	2/420 (0.48)	TZP_ALL	15/428 (3.50)	7.360 [1.693, 31.986] 0.0022	7.591 [1.725, 33.401] 0.0022	0.030 [0.012, 0.049] 0.0022	
>=65 Years	0/164 (0.00)	TZP_ALL	4/156 (2.56)	9.460 [0.514, 174.271] 0.0554	9.708 [0.518, 181.818] 0.0554	0.026 [0.001, 0.050] 0.0554	
Sex							0.5417
Female	2/337 (0.59)	TZP_ALL	13/354 (3.67)	6.188 [1.407, 27.216] 0.0070	6.386 [1.430, 28.513] 0.0070	0.031 [0.010, 0.052] 0.0070	
Male	0/247 (0.00)	TZP_ALL	6/230 (2.61)	13.959 [0.791, 246.398] 0.0121	14.332 [0.803, 255.850] 0.0121	0.026 [0.005, 0.047] 0.0121	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Arthralgia							
Overall	23/584 (3.94)	TZP_ALL	8/584 (1.37)	0.348 [0.157, 0.771] 0.0097	0.339 [0.150, 0.764] 0.0097	-0.026 [-0.044, -0.007] 0.0097	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7316

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<=8.5%	13/240 (5.42)	TZP_ALL	4/240 (1.67)	0.308 [0.102, 0.930] 0.0451	0.296 [0.095, 0.921] 0.0451	-0.038 [-0.070, -0.005] 0.0451	
>8.5%	10/344 (2.91)	TZP_ALL	4/344 (1.16)	0.400 [0.127, 1.263] 0.1751	0.393 [0.122, 1.265] 0.1751	-0.017 [-0.039, 0.004] 0.1751	
Geographic Region 2							0.5676
Europe	5/159 (3.14)	TZP_ALL	0/149 (0.00)	0.097 [0.005, 1.739] 0.0611	0.094 [0.005, 1.714] 0.0611	-0.031 [-0.059, -0.004] 0.0611	
Latin America	12/352 (3.41)	TZP_ALL	6/365 (1.64)	0.482 [0.183, 1.271] 0.1554	0.474 [0.176, 1.276] 0.1554	-0.018 [-0.041, 0.005] 0.1554	
US	6/73 (8.22)	TZP_ALL	2/70 (2.86)	0.348 [0.073, 1.665] 0.2759	0.328 [0.064, 1.685] 0.2759	-0.054 [-0.128, 0.020] 0.2759	
Pooled Age Group 1							0.5844
<65 Years	17/420 (4.05)	TZP_ALL	7/428 (1.64)	0.404 [0.169, 0.964] 0.0388	0.394 [0.162, 0.961] 0.0388	-0.024 [-0.046, -0.002] 0.0388	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=65 Years	6/164 (3.66)	TZP_ALL	1/156 (0.64)	0.175 [0.021, 1.439] 0.1217	0.170 [0.020, 1.428] 0.1217	-0.030 [-0.062, 0.001] 0.1217	
Sex							0.7311
Female	15/337 (4.45)	TZP_ALL	5/354 (1.41)	0.317 [0.117, 0.864] 0.0219	0.308 [0.111, 0.856] 0.0219	-0.030 [-0.056, -0.005] 0.0219	
Male	8/247 (3.24)	TZP_ALL	3/230 (1.30)	0.403 [0.108, 1.500] 0.2244	0.395 [0.103, 1.507] 0.2244	-0.019 [-0.046, 0.007] 0.2244	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Constipation							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	26/584 (4.45)	26.000 [3.540, 190.967] <.0001	27.165 [3.674, 200.857] <.0001	0.043 [0.026, 0.060] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3452
<=8.5%	0/240 (0.00)	TZP_ALL	16/240 (6.67)	33.000 [1.991, 546.927] <.0001	35.352 [2.109, 592.717] <.0001	0.067 [0.035, 0.098] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>8.5%	1/344 (0.29)	TZP_ALL	10/344 (2.91)	10.000 [1.287, 77.694] 0.0111	10.269 [1.307, 80.666] 0.0111	0.026 [0.008, 0.045] 0.0111	
Geographic Region 2							0.4451
Europe	1/159 (0.63)	TZP_ALL	5/149 (3.36)	5.336 [0.631, 45.140] 0.1108	5.486 [0.633, 47.517] 0.1108	0.027 [-0.004, 0.059] 0.1108	
Latin America	0/352 (0.00)	TZP_ALL	13/365 (3.56)	26.040 [1.554, 436.373] 0.0002	27.000 [1.599, 455.942] 0.0002	0.036 [0.017, 0.055] 0.0002	
US	0/73 (0.00)	TZP_ALL	8/70 (11.43)	17.723 [1.042, 301.351] 0.0027	19.992 [1.131, 353.317] 0.0027	0.114 [0.040, 0.189] 0.0027	
Pooled Age Group 1							0.8994
<65 Years	1/420 (0.24)	TZP_ALL	19/428 (4.44)	18.645 [2.507, 138.648] <.0001	19.465 [2.594, 146.070] <.0001	0.042 [0.022, 0.062] <.0001	
>=65 Years	0/164 (0.00)	TZP_ALL	7/156 (4.49)	15.767 [0.908, 273.756] 0.0061	16.505 [0.935, 291.468] 0.0061	0.045 [0.012, 0.077] 0.0061	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Sex							0.6325
Female	0/337 (0.00)	TZP_ALL	12/354 (3.39)	23.801 [1.415, 400.415] 0.0005	24.635 [1.453, 417.742] 0.0005	0.034 [0.015, 0.053] 0.0005	
Male	1/247 (0.40)	TZP_ALL	14/230 (6.09)	15.035 [1.993, 113.427] 0.0003	15.944 [2.080, 122.252] 0.0003	0.057 [0.025, 0.089] 0.0003	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Decreased appetite							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	77/584 (13.18)	77.000 [10.746, 551.763] <.0001	88.542 [12.271, 638.881] <.0001	0.130 [0.102, 0.158] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.4065
<=8.5%	1/240 (0.42)	TZP_ALL	33/240 (13.75)	33.000 [4.550, 239.340] <.0001	38.101 [5.166, 281.006] <.0001	0.133 [0.089, 0.178] <.0001	
>8.5%	0/344 (0.00)	TZP_ALL	44/344 (12.79)	89.000 [5.503, 1439.382] <.0001	102.032 [6.257, 1663.882] <.0001	0.128 [0.093, 0.163] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Geographic Region 2							0.1510
Europe	1/159 (0.63)	TZP_ALL	7/149 (4.70)	7.470 [0.930, 59.992] 0.0317	7.789 [0.947, 64.084] 0.0317	0.041 [0.005, 0.077] 0.0317	
Latin America	0/352 (0.00)	TZP_ALL	62/365 (16.99)	120.554 [7.486, 1941.317] <.0001	145.181 [8.943, 2356.858] <.0001	0.170 [0.131, 0.208] <.0001	
US	0/73 (0.00)	TZP_ALL	8/70 (11.43)	17.723 [1.042, 301.351] 0.0027	19.992 [1.131, 353.317] 0.0027	0.114 [0.040, 0.189] 0.0027	
Pooled Age Group 1							0.9006
<65 Years	1/420 (0.24)	TZP_ALL	56/428 (13.08)	54.953 [7.642, 395.156] <.0001	63.075 [8.689, 457.894] <.0001	0.128 [0.096, 0.161] <.0001	
>=65 Years	0/164 (0.00)	TZP_ALL	21/156 (13.46)	45.198 [2.761, 739.780] <.0001	52.203 [3.133, 869.742] <.0001	0.135 [0.081, 0.188] <.0001	
Sex							0.6948



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Female	1/337 (0.30)	TZP_ALL	49/354 (13.84)	46.647 [6.478, 335.909] <.0001	53.980 [7.409, 393.288] <.0001	0.135 [0.099, 0.172] <.0001	
Male	0/247 (0.00)	TZP_ALL	28/230 (12.17)	61.204 [3.758, 996.715] <.0001	69.667 [4.227, 1148.141] <.0001	0.122 [0.079, 0.164] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea							
Overall	15/584 (2.57)	TZP_ALL	80/584 (13.70)	5.333 [3.110, 9.147] <.0001	6.021 [3.424, 10.587] <.0001	0.111 [0.081, 0.142] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7166
<=8.5%	6/240 (2.50)	TZP_ALL	29/240 (12.08)	4.833 [2.044, 11.429] <.0001	5.360 [2.183, 13.164] <.0001	0.096 [0.050, 0.142] <.0001	
>8.5%	9/344 (2.62)	TZP_ALL	51/344 (14.83)	5.667 [2.835, 11.328] <.0001	6.479 [3.136, 13.387] <.0001	0.122 [0.081, 0.163] <.0001	
Geographic Region 2							0.4968

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Europe	4/159 (2.52)	TZP_ALL	13/149 (8.72)	3.468 [1.157, 10.399] 0.0230	3.704 [1.180, 11.629] 0.0230	0.062 [0.011, 0.114] 0.0230	
Latin America	9/352 (2.56)	TZP_ALL	59/365 (16.16)	6.322 [3.184, 12.553] <.0001	7.348 [3.584, 15.068] <.0001	0.136 [0.095, 0.177] <.0001	
US	2/73 (2.74)	TZP_ALL	8/70 (11.43)	4.171 [0.917, 18.966] 0.0523	4.581 [0.937, 22.384] 0.0523	0.087 [0.003, 0.170] 0.0523	
Pooled Age Group 1							0.2090
<65 Years	9/420 (2.14)	TZP_ALL	61/428 (14.25)	6.651 [3.347, 13.218] <.0001	7.590 [3.717, 15.499] <.0001	0.121 [0.085, 0.157] <.0001	
>=65 Years	6/164 (3.66)	TZP_ALL	19/156 (12.18)	3.329 [1.365, 8.117] 0.0059	3.652 [1.418, 9.405] 0.0059	0.085 [0.026, 0.144] 0.0059	
Sex							0.1938
Female	11/337 (3.26)	TZP_ALL	46/354 (12.99)	3.981 [2.098, 7.555] <.0001	4.426 [2.251, 8.702] <.0001	0.097 [0.057, 0.137] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Male	4/247 (1.62)	TZP_ALL	34/230 (14.78)	9.128 [3.290, 25.323] <.0001	10.538 [3.677, 30.204] <.0001	0.132 [0.083, 0.180] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dizziness							
Overall	7/584 (1.20)	TZP_ALL	21/584 (3.60)	3.000 [1.285, 7.003] 0.0115	3.075 [1.297, 7.289] 0.0115	0.024 [0.006, 0.041] 0.0115	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.3907
≤8.5%	4/240 (1.67)	TZP_ALL	8/240 (3.33)	2.000 [0.610, 6.553] 0.3816	2.034 [0.604, 6.849] 0.3816	0.017 [-0.011, 0.045] 0.3816	
>8.5%	3/344 (0.87)	TZP_ALL	13/344 (3.78)	4.333 [1.246, 15.071] 0.0198	4.464 [1.261, 15.809] 0.0198	0.029 [0.007, 0.051] 0.0198	
Geographic Region 2							0.9694
Europe	1/159 (0.63)	TZP_ALL	4/149 (2.68)	4.268 [0.483, 37.756] 0.2014	4.359 [0.482, 39.450] 0.2014	0.021 [-0.008, 0.049] 0.2014	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Latin America	4/352 (1.14)	TZP_ALL	12/365 (3.29)	2.893 [0.942, 8.885] 0.0743	2.958 [0.945, 9.259] 0.0743	0.022 [0.000, 0.043] 0.0743	
US	2/73 (2.74)	TZP_ALL	5/70 (7.14)	2.607 [0.523, 13.000] 0.2685	2.731 [0.512, 14.564] 0.2685	0.044 [-0.027, 0.115] 0.2685	
Pooled Age Group 1							0.3807
<65 Years	6/420 (1.43)	TZP_ALL	14/428 (3.27)	2.290 [0.888, 5.902] 0.1114	2.333 [0.888, 6.131] 0.1114	0.018 [-0.002, 0.039] 0.1114	
>=65 Years	1/164 (0.61)	TZP_ALL	7/156 (4.49)	7.359 [0.916, 59.128] 0.0328	7.658 [0.931, 62.976] 0.0328	0.039 [0.004, 0.073] 0.0328	
Sex							0.1883
Female	6/337 (1.78)	TZP_ALL	12/354 (3.39)	1.904 [0.723, 5.015] 0.2343	1.936 [0.718, 5.218] 0.2343	0.016 [-0.007, 0.040] 0.2343	
Male	1/247 (0.40)	TZP_ALL	9/230 (3.91)	9.665 [1.234, 75.694] 0.0087	10.018 [1.259, 79.706] 0.0087	0.035 [0.009, 0.061] 0.0087	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyspepsia							
Overall	4/584 (0.68)	TZP_ALL	57/584 (9.76)	14.250 [5.204, 39.018] <.0001	15.683 [5.652, 43.519] <.0001	0.091 [0.066, 0.116] <.0001	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.6492
<=8.5%	1/240 (0.42)	TZP_ALL	23/240 (9.58)	23.000 [3.131, 168.950] <.0001	25.332 [3.392, 189.161] <.0001	0.092 [0.054, 0.130] <.0001	
>8.5%	3/344 (0.87)	TZP_ALL	34/344 (9.88)	11.333 [3.514, 36.551] <.0001	12.467 [3.791, 40.997] <.0001	0.090 [0.057, 0.123] <.0001	
Geographic Region 2							0.8762
Europe	0/159 (0.00)	TZP_ALL	9/149 (6.04)	20.271 [1.190, 345.238] 0.0013	21.569 [1.244, 373.948] 0.0013	0.060 [0.022, 0.099] 0.0013	
Latin America	4/352 (1.14)	TZP_ALL	45/365 (12.33)	10.849 [3.943, 29.850] <.0001	12.234 [4.351, 34.400] <.0001	0.112 [0.076, 0.147] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 17 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	0/73 (0.00)	TZP_ALL	3/70 (4.29)	7.298 [0.384, 138.754] 0.1147	7.622 [0.387, 150.298] 0.1147	0.043 [-0.005, 0.090] 0.1147	
Pooled Age Group 1							0.7899
<65 Years	3/420 (0.71)	TZP_ALL	38/428 (8.88)	12.430 [3.867, 39.956] <.0001	13.544 [4.147, 44.230] <.0001	0.082 [0.054, 0.110] <.0001	
>=65 Years	1/164 (0.61)	TZP_ALL	19/156 (12.18)	19.974 [2.706, 147.429] <.0001	22.606 [2.988, 171.037] <.0001	0.116 [0.063, 0.168] <.0001	
Sex							0.6545
Female	2/337 (0.59)	TZP_ALL	36/354 (10.17)	17.136 [4.158, 70.612] <.0001	18.962 [4.528, 79.406] <.0001	0.096 [0.063, 0.128] <.0001	
Male	2/247 (0.81)	TZP_ALL	21/230 (9.13)	11.276 [2.674, 47.557] <.0001	12.309 [2.853, 53.111] <.0001	0.083 [0.044, 0.122] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Eructation							

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	0/584 (0.00)	TZP_ALL	23/584 (3.94)	47.000 [2.862, 771.966] <.0001	48.925 [2.965, 807.405] <.0001	0.039 [0.024, 0.055] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.6220
<=8.5%	0/240 (0.00)	TZP_ALL	6/240 (2.50)	13.000 [0.736, 229.484] 0.0303	13.333 [0.747, 238.001] 0.0303	0.025 [0.005, 0.045] 0.0303	
>8.5%	0/344 (0.00)	TZP_ALL	17/344 (4.94)	35.000 [2.113, 579.696] <.0001	36.817 [2.205, 614.708] <.0001	0.049 [0.027, 0.072] <.0001	
Geographic Region 2							0.9079
Europe	0/159 (0.00)	TZP_ALL	7/149 (4.70)	16.003 [0.922, 277.772] 0.0058	16.789 [0.950, 296.594] 0.0058	0.047 [0.013, 0.081] 0.0058	
Latin America	0/352 (0.00)	TZP_ALL	12/365 (3.29)	24.111 [1.433, 405.683] 0.0005	24.929 [1.470, 422.669] 0.0005	0.033 [0.015, 0.051] 0.0005	
US	0/73 (0.00)	TZP_ALL	4/70 (5.71)	9.383 [0.515, 171.111] 0.0549	9.947 [0.526, 188.259] 0.0549	0.057 [0.003, 0.112] 0.0549	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 19 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pooled Age Group 1							0.5764
<65 Years	0/420 (0.00)	TZP_ALL	18/428 (4.21)	36.309 [2.195, 600.560] <.0001	37.901 [2.277, 630.991] <.0001	0.042 [0.023, 0.061] <.0001	
>=65 Years	0/164 (0.00)	TZP_ALL	5/156 (3.21)	11.562 [0.645, 207.374] 0.0266	11.944 [0.655, 217.822] 0.0266	0.032 [0.004, 0.060] 0.0266	
Sex							0.8121
Female	0/337 (0.00)	TZP_ALL	15/354 (4.24)	29.513 [1.773, 491.301] <.0001	30.817 [1.837, 517.115] <.0001	0.042 [0.021, 0.063] <.0001	
Male	0/247 (0.00)	TZP_ALL	8/230 (3.48)	18.254 [1.060, 314.471] 0.0027	18.910 [1.085, 329.509] 0.0027	0.035 [0.011, 0.058] 0.0027	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Flatulence							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	22/584 (3.77)	22.000 [2.975, 162.678] <.0001	22.822 [3.066, 169.879] <.0001	0.036 [0.020, 0.052] <.0001	



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 20 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3818
<=8.5%	0/240 (0.00)	TZP_ALL	13/240 (5.42)	27.000 [1.614, 451.621] 0.0002	28.543 [1.687, 482.940] 0.0002	0.054 [0.026, 0.083] 0.0002	
>8.5%	1/344 (0.29)	TZP_ALL	9/344 (2.62)	9.000 [1.146, 70.654] 0.0206	9.215 [1.161, 73.133] 0.0206	0.023 [0.005, 0.041] 0.0206	
Geographic Region 2							0.9487
Europe	0/159 (0.00)	TZP_ALL	6/149 (4.03)	13.870 [0.788, 244.074] 0.0122	14.449 [0.807, 258.766] 0.0122	0.040 [0.009, 0.072] 0.0122	
Latin America	1/352 (0.28)	TZP_ALL	13/365 (3.56)	12.537 [1.649, 95.331] 0.0017	12.963 [1.687, 99.626] 0.0017	0.033 [0.013, 0.053] 0.0017	
US	0/73 (0.00)	TZP_ALL	3/70 (4.29)	7.298 [0.384, 138.754] 0.1147	7.622 [0.387, 150.298] 0.1147	0.043 [-0.005, 0.090] 0.1147	
Pooled Age Group 1							0.1987

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 21 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	0/420 (0.00)	TZP_ALL	17/428 (3.97)	34.347 [2.072, 569.299] <.0001	35.765 [2.144, 596.687] <.0001	0.040 [0.021, 0.058] <.0001	
>=65 Years	1/164 (0.61)	TZP_ALL	5/156 (3.21)	5.256 [0.621, 44.490] 0.1133	5.397 [0.623, 46.727] 0.1133	0.026 [-0.004, 0.056] 0.1133	
Sex							0.6874
Female	1/337 (0.30)	TZP_ALL	14/354 (3.95)	13.328 [1.762, 100.797] 0.0009	13.835 [1.809, 105.802] 0.0009	0.037 [0.015, 0.058] 0.0009	
Male	0/247 (0.00)	TZP_ALL	8/230 (3.48)	18.254 [1.060, 314.471] 0.0027	18.910 [1.085, 329.509] 0.0027	0.035 [0.011, 0.058] 0.0027	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastrooesophageal reflux disease							
Overall	4/584 (0.68)	TZP_ALL	14/584 (2.40)	3.500 [1.159, 10.570] 0.0296	3.561 [1.165, 10.885] 0.0296	0.017 [0.003, 0.031] 0.0296	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7970

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 22 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<=8.5%	2/240 (0.83)	TZP_ALL	6/240 (2.50)	3.000 [0.612, 14.715] 0.2849	3.051 [0.610, 15.272] 0.2849	0.017 [-0.006, 0.040] 0.2849	
>8.5%	2/344 (0.58)	TZP_ALL	8/344 (2.33)	4.000 [0.856, 18.701] 0.1068	4.071 [0.858, 19.313] 0.1068	0.017 [0.000, 0.035] 0.1068	
Geographic Region 2							0.9144
Europe	1/159 (0.63)	TZP_ALL	3/149 (2.01)	3.201 [0.337, 30.438] 0.3570	3.247 [0.334, 31.561] 0.3570	0.014 [-0.012, 0.040] 0.3570	
Latin America	2/352 (0.57)	TZP_ALL	6/365 (1.64)	2.893 [0.588, 14.238] 0.2870	2.925 [0.586, 14.589] 0.2870	0.011 [-0.004, 0.026] 0.2870	
US	1/73 (1.37)	TZP_ALL	5/70 (7.14)	5.214 [0.625, 43.521] 0.1110	5.538 [0.630, 48.656] 0.1110	0.058 [-0.008, 0.124] 0.1110	
Pooled Age Group 1							0.9494
<65 Years	3/420 (0.71)	TZP_ALL	10/428 (2.34)	3.271 [0.907, 11.802] 0.0900	3.325 [0.909, 12.169] 0.0900	0.016 [0.000, 0.033] 0.0900	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 23 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=65 Years	1/164 (0.61)	TZP_ALL	4/156 (2.56)	4.205 [0.475, 37.212] 0.2046	4.289 [0.474, 38.806] 0.2046	0.020 [-0.008, 0.047] 0.2046	
Sex							0.9009
Female	2/337 (0.59)	TZP_ALL	7/354 (1.98)	3.332 [0.697, 15.925] 0.1780	3.379 [0.697, 16.382] 0.1780	0.014 [-0.003, 0.031] 0.1780	
Male	2/247 (0.81)	TZP_ALL	7/230 (3.04)	3.759 [0.789, 17.908] 0.0957	3.845 [0.791, 18.704] 0.0957	0.022 [-0.003, 0.047] 0.0957	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypoglycaemia							
Overall	25/584 (4.28)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	0.120 [0.036, 0.395] <.0001	0.115 [0.035, 0.385] <.0001	-0.038 [-0.055, -0.020] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7974
<=8.5%	11/240 (4.58)	TZP_ALL	1/240 (0.42)	0.091 [0.012, 0.699] 0.0058	0.087 [0.011, 0.680] 0.0058	-0.042 [-0.069, -0.014] 0.0058	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 24 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>8.5%	14/344 (4.07)	TZP_ALL	2/344 (0.58)	0.143 [0.033, 0.624] 0.0038	0.138 [0.031, 0.611] 0.0038	-0.035 [-0.057, -0.013] 0.0038	
Geographic Region 2							0.9185
Europe	5/159 (3.14)	TZP_ALL	0/149 (0.00)	0.097 [0.005, 1.739] 0.0611	0.094 [0.005, 1.714] 0.0611	-0.031 [-0.059, -0.004] 0.0611	
Latin America	18/352 (5.11)	TZP_ALL	3/365 (0.82)	0.161 [0.048, 0.541] 0.0006	0.154 [0.045, 0.527] 0.0006	-0.043 [-0.068, -0.018] 0.0006	
US	2/73 (2.74)	TZP_ALL	0/70 (0.00)	0.209 [0.010, 4.267] 0.4967	0.203 [0.010, 4.301] 0.4967	-0.027 [-0.065, 0.010] 0.4967	
Pooled Age Group 1							0.9331
<65 Years	16/420 (3.81)	TZP_ALL	2/428 (0.47)	0.123 [0.028, 0.530] 0.0006	0.119 [0.027, 0.519] 0.0006	-0.033 [-0.053, -0.014] 0.0006	
>=65 Years	9/164 (5.49)	TZP_ALL	1/156 (0.64)	0.117 [0.015, 0.911] 0.0200	0.111 [0.014, 0.888] 0.0200	-0.048 [-0.086, -0.011] 0.0200	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 25 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Sex							0.6341
Female	18/337 (5.34)	TZP_ALL	2/354 (0.56)	0.106 [0.025, 0.452] 0.0001	0.101 [0.023, 0.437] 0.0001	-0.048 [-0.073, -0.023] 0.0001	
Male	7/247 (2.83)	TZP_ALL	1/230 (0.43)	0.153 [0.019, 1.237] 0.0694	0.150 [0.018, 1.226] 0.0694	-0.024 [-0.046, -0.002] 0.0694	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea							
Overall	7/584 (1.20)	TZP_ALL	124/584 (21.23)	17.714 [8.345, 37.604] <.0001	22.220 [10.276, 48.048] <.0001	0.200 [0.166, 0.235] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8250
<=8.5%	2/240 (0.83)	TZP_ALL	37/240 (15.42)	18.500 [4.510, 75.895] <.0001	21.690 [5.164, 91.101] <.0001	0.146 [0.099, 0.193] <.0001	
>8.5%	5/344 (1.45)	TZP_ALL	87/344 (25.29)	17.400 [7.153, 42.324] <.0001	22.952 [9.185, 57.352] <.0001	0.238 [0.191, 0.286] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 26 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Geographic Region 2							0.0998
Europe	4/159 (2.52)	TZP_ALL	24/149 (16.11)	6.403 [2.275, 18.018] <.0001	7.440 [2.515, 22.005] <.0001	0.136 [0.072, 0.200] <.0001	
Latin America	2/352 (0.57)	TZP_ALL	80/365 (21.92)	38.575 [9.556, 155.722] <.0001	49.123 [11.971, 201.569] <.0001	0.213 [0.170, 0.257] <.0001	
US	1/73 (1.37)	TZP_ALL	20/70 (28.57)	20.857 [2.876, 151.278] <.0001	28.800 [3.743, 221.604] <.0001	0.272 [0.163, 0.381] <.0001	
Pooled Age Group 1							0.8237
<65 Years	6/420 (1.43)	TZP_ALL	97/428 (22.66)	15.864 [7.033, 35.786] <.0001	20.221 [8.755, 46.702] <.0001	0.212 [0.171, 0.254] <.0001	
>=65 Years	1/164 (0.61)	TZP_ALL	27/156 (17.31)	28.385 [3.904, 206.377] <.0001	34.116 [4.575, 254.429] <.0001	0.167 [0.106, 0.228] <.0001	
Sex							0.6673

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 27 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Female	6/337 (1.78)	TZP_ALL	92/354 (25.99)	14.597 [6.479, 32.887] <.0001	19.372 [8.350, 44.943] <.0001	0.242 [0.194, 0.290] <.0001	
Male	1/247 (0.40)	TZP_ALL	32/230 (13.91)	34.365 [4.734, 249.455] <.0001	39.758 [5.385, 293.516] <.0001	0.135 [0.090, 0.181] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Oedema peripheral							
Overall	13/584 (2.23)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	0.231 [0.066, 0.806] 0.0204	0.227 [0.064, 0.800] 0.0204	-0.017 [-0.030, -0.004] 0.0204	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.4082
<=8.5%	2/240 (0.83)	TZP_ALL	1/240 (0.42)	0.500 [0.046, 5.477] >.9999	0.498 [0.045, 5.528] >.9999	-0.004 [-0.018, 0.010] >.9999	
>8.5%	11/344 (3.20)	TZP_ALL	2/344 (0.58)	0.182 [0.041, 0.814] 0.0213	0.177 [0.039, 0.805] 0.0213	-0.026 [-0.046, -0.006] 0.0213	
Geographic Region 2							0.4483



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 28 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Europe	1/159 (0.63)	TZP_ALL	1/149 (0.67)	1.067 [0.067, 16.907] >.9999	1.068 [0.066, 17.223] >.9999	0.000 [-0.018, 0.018] >.9999	
Latin America	8/352 (2.27)	TZP_ALL	1/365 (0.27)	0.121 [0.015, 0.959] 0.0188	0.118 [0.015, 0.949] 0.0188	-0.020 [-0.036, -0.004] 0.0188	
US	4/73 (5.48)	TZP_ALL	1/70 (1.43)	0.261 [0.030, 2.276] 0.3667	0.250 [0.027, 2.294] 0.3667	-0.041 [-0.100, 0.019] 0.3667	
Pooled Age Group 1							0.9887
<65 Years	8/420 (1.90)	TZP_ALL	2/428 (0.47)	0.245 [0.052, 1.149] 0.0617	0.242 [0.051, 1.145] 0.0617	-0.014 [-0.029, 0.000] 0.0617	
>=65 Years	5/164 (3.05)	TZP_ALL	1/156 (0.64)	0.210 [0.025, 1.780] 0.2152	0.205 [0.024, 1.776] 0.2152	-0.024 [-0.053, 0.005] 0.2152	
Sex							0.5076
Female	9/337 (2.67)	TZP_ALL	3/354 (0.85)	0.317 [0.087, 1.162] 0.0829	0.311 [0.084, 1.161] 0.0829	-0.018 [-0.038, 0.001] 0.0829	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 29 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Male	4/247 (1.62)	TZP_ALL	0/230 (0.00)	0.119 [0.006, 2.204] 0.1244	0.117 [0.006, 2.192] 0.1244	-0.016 [-0.032, 0.000] 0.1244	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Vomiting							
Overall	4/584 (0.68)	TZP_ALL	59/584 (10.10)	14.750 [5.393, 40.342] <.0001	16.295 [5.879, 45.168] <.0001	0.094 [0.069, 0.120] <.0001	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.1747
<=8.5%	3/240 (1.25)	TZP_ALL	22/240 (9.17)	7.333 [2.224, 24.176] 0.0001	7.972 [2.353, 27.010] 0.0001	0.079 [0.040, 0.118] 0.0001	
>8.5%	1/344 (0.29)	TZP_ALL	37/344 (10.76)	37.000 [5.105, 268.154] <.0001	41.339 [5.638, 303.091] <.0001	0.105 [0.071, 0.138] <.0001	
Geographic Region 2							0.8836
Europe	1/159 (0.63)	TZP_ALL	15/149 (10.07)	16.007 [2.141, 119.687] 0.0001	17.687 [2.306, 135.652] 0.0001	0.094 [0.045, 0.144] 0.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 30 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Latin America	2/352 (0.57)	TZP_ALL	34/365 (9.32)	16.395 [3.969, 67.728] <.0001	17.976 [4.285, 75.415] <.0001	0.087 [0.057, 0.118] <.0001	
US	1/73 (1.37)	TZP_ALL	10/70 (14.29)	10.429 [1.371, 79.349] 0.0040	12.000 [1.493, 96.437] 0.0040	0.129 [0.043, 0.215] 0.0040	
Pooled Age Group 1							0.7378
<65 Years	3/420 (0.71)	TZP_ALL	46/428 (10.75)	15.047 [4.716, 48.004] <.0001	16.738 [5.163, 54.262] <.0001	0.100 [0.070, 0.131] <.0001	
>=65 Years	1/164 (0.61)	TZP_ALL	13/156 (8.33)	13.667 [1.809, 103.241] 0.0006	14.818 [1.915, 114.682] 0.0006	0.077 [0.032, 0.122] 0.0006	
Sex							0.4284
Female	4/337 (1.19)	TZP_ALL	44/354 (12.43)	10.472 [3.804, 28.827] <.0001	11.816 [4.197, 33.270] <.0001	0.112 [0.076, 0.149] <.0001	
Male	0/247 (0.00)	TZP_ALL	15/230 (6.52)	33.286 [2.003, 553.126] <.0001	35.603 [2.118, 598.550] <.0001	0.065 [0.033, 0.097] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 31 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Weight decreased							
Overall	0/584 (0.00)	TZP_ALL	16/584 (2.74)	33.000 [1.984, 548.760] <.0001	33.929 [2.031, 566.866] <.0001	0.027 [0.014, 0.041] <.0001	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.7104
<=8.5%	0/240 (0.00)	TZP_ALL	11/240 (4.58)	23.000 [1.363, 388.103] 0.0009	24.102 [1.412, 411.375] 0.0009	0.046 [0.019, 0.072] 0.0009	
>8.5%	0/344 (0.00)	TZP_ALL	5/344 (1.45)	11.000 [0.611, 198.165] 0.0616	11.162 [0.615, 202.644] 0.0616	0.015 [0.002, 0.027] 0.0616	
Geographic Region 2							0.6940
Europe	0/159 (0.00)	TZP_ALL	1/149 (0.67)	3.201 [0.131, 77.959] 0.4838	3.222 [0.130, 79.716] 0.4838	0.007 [-0.006, 0.020] 0.4838	
Latin America	0/352 (0.00)	TZP_ALL	9/365 (2.47)	18.324 [1.071, 313.648] 0.0038	18.787 [1.089, 324.011] 0.0038	0.025 [0.009, 0.041] 0.0038	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 32 of 32  
 12:45 16JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	0/73 (0.00)	TZP_ALL	6/70 (8.57)	13.553 [0.778, 236.145] 0.0123	14.814 [0.819, 268.106] 0.0123	0.086 [0.020, 0.151] 0.0123	
Pooled Age Group 1							0.8486
<65 Years	0/420 (0.00)	TZP_ALL	10/428 (2.34)	20.608 [1.211, 350.556] 0.0019	21.100 [1.232, 361.243] 0.0019	0.023 [0.009, 0.038] 0.0019	
>=65 Years	0/164 (0.00)	TZP_ALL	6/156 (3.85)	13.665 [0.776, 240.545] 0.0128	14.209 [0.794, 254.378] 0.0128	0.038 [0.008, 0.069] 0.0128	
Sex							0.7617
Female	0/337 (0.00)	TZP_ALL	6/354 (1.69)	12.377 [0.700, 218.849] 0.0309	12.590 [0.706, 224.350] 0.0309	0.017 [0.004, 0.030] 0.0309	
Male	0/247 (0.00)	TZP_ALL	10/230 (4.35)	22.549 [1.329, 382.619] 0.0006	23.571 [1.373, 404.589] 0.0006	0.043 [0.017, 0.070] 0.0006	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_1\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_1\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 1 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal distension							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	15/584 (2.57)	15.000 [1.988, 113.187] 0.0005	15.369 [2.023, 116.733] 0.0005	0.024 [0.011, 0.037] 0.0005	
Baseline BMI Group 2							0.6273
<30 kg/m2	1/182 (0.55)	TZP_ALL	4/177 (2.26)	4.113 [0.464, 36.440] 0.2097	4.185 [0.463, 37.815] 0.2097	0.017 [-0.007, 0.041] 0.2097	
>=30 to <35 kg/m2	0/215 (0.00)	TZP_ALL	4/213 (1.88)	9.084 [0.492, 167.696] 0.0605	9.258 [0.495, 173.016] 0.0605	0.019 [0.001, 0.037] 0.0605	
>=35 kg/m2	0/187 (0.00)	TZP_ALL	7/194 (3.61)	14.460 [0.832, 251.406] 0.0149	15.000 [0.851, 264.518] 0.0149	0.036 [0.010, 0.062] 0.0149	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8838
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	3/91 (3.30)	6.464 [0.339, 123.312] 0.2469	6.684 [0.340, 131.342] 0.2469	0.033 [-0.004, 0.070] 0.2469	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 2 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes	1/500 (0.20)	TZP_ALL	12/493 (2.43)	12.170 [1.589, 93.243] 0.0016	12.449 [1.613, 96.109] 0.0016	0.022 [0.008, 0.036] 0.0016	
Duration of Diabetes							0.9280
<=10 years	0/199 (0.00)	TZP_ALL	3/195 (1.54)	7.143 [0.371, 137.384] 0.1203	7.255 [0.372, 141.376] 0.1203	0.015 [-0.002, 0.033] 0.1203	
>10 years	1/385 (0.26)	TZP_ALL	12/389 (3.08)	11.877 [1.552, 90.894] 0.0032	12.223 [1.581, 94.466] 0.0032	0.028 [0.010, 0.046] 0.0032	
Insulin Optimization							0.5527
No (Group 1A)	0/105 (0.00)	TZP_ALL	1/98 (1.02)	3.213 [0.132, 77.950] 0.4828	3.246 [0.131, 80.632] 0.4828	0.010 [-0.010, 0.030] 0.4828	
Yes (Group 1B/2)	1/479 (0.21)	TZP_ALL	14/486 (2.88)	13.798 [1.822, 104.520] 0.0009	14.178 [1.857, 108.248] 0.0009	0.027 [0.011, 0.042] 0.0009	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain							



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Part 2

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	21/584 (3.60)	21.000 [2.834, 155.606] <.0001	21.746 [2.915, 162.204] <.0001	0.034 [0.019, 0.050] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.4086
<30 kg/m2	0/182 (0.00)	TZP_ALL	6/177 (3.39)	13.366 [0.759, 235.507] 0.0138	13.834 [0.773, 247.423] 0.0138	0.034 [0.007, 0.061] 0.0138	
>=30 to <35 kg/m2	0/215 (0.00)	TZP_ALL	11/213 (5.16)	23.215 [1.377, 391.470] 0.0004	24.477 [1.433, 418.062] 0.0004	0.052 [0.022, 0.081] 0.0004	
>=35 kg/m2	1/187 (0.53)	TZP_ALL	4/194 (2.06)	3.856 [0.435, 34.180] 0.3721	3.916 [0.434, 35.362] 0.3721	0.015 [-0.007, 0.038] 0.3721	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.2881
No	1/84 (1.19)	TZP_ALL	7/91 (7.69)	6.462 [0.812, 51.422] 0.0658	6.917 [0.833, 57.459] 0.0658	0.065 [0.006, 0.124] 0.0658	
Yes	0/500 (0.00)	TZP_ALL	14/493 (2.84)	29.411 [1.759, 491.681] <.0001	30.270 [1.801, 508.840] <.0001	0.028 [0.014, 0.043] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 4 of 32

12:37 16JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Duration of Diabetes							0.8814
<=10 years	0/199 (0.00)	TZP_ALL	6/195 (3.08)	13.266 [0.752, 233.895] 0.0141	13.686 [0.766, 244.613] 0.0141	0.031 [0.007, 0.055] 0.0141	
>10 years	1/385 (0.26)	TZP_ALL	15/389 (3.86)	14.846 [1.971, 111.837] 0.0005	15.401 [2.024, 117.176] 0.0005	0.036 [0.016, 0.056] 0.0005	
Insulin Optimization							0.4298
No (Group 1A)	0/105 (0.00)	TZP_ALL	1/98 (1.02)	3.213 [0.132, 77.950] 0.4828	3.246 [0.131, 80.632] 0.4828	0.010 [-0.010, 0.030] 0.4828	
Yes (Group 1B/2)	1/479 (0.21)	TZP_ALL	20/486 (4.12)	19.712 [2.656, 146.294] <.0001	20.515 [2.742, 153.480] <.0001	0.039 [0.021, 0.057] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain upper							
Overall	2/584 (0.34)	TZP_ALL	19/584 (3.25)	9.500 [2.223, 40.601] 0.0002	9.786 [2.269, 42.205] 0.0002	0.029 [0.014, 0.044] 0.0002	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 5 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline BMI Group 2							0.2219
<30 kg/m2	0/182 (0.00)	TZP_ALL	9/177 (5.08)	19.535 [1.146, 333.125] 0.0015	20.579 [1.189, 356.298] 0.0015	0.051 [0.018, 0.083] 0.0015	
>=30 to <35 kg/m2	0/215 (0.00)	TZP_ALL	6/213 (2.82)	13.122 [0.744, 231.477] 0.0147	13.501 [0.756, 241.177] 0.0147	0.028 [0.006, 0.050] 0.0147	
>=35 kg/m2	2/187 (1.07)	TZP_ALL	4/194 (2.06)	1.928 [0.357, 10.400] 0.6853	1.947 [0.352, 10.761] 0.6853	0.010 [-0.015, 0.035] 0.6853	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.9855
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	3/91 (3.30)	6.464 [0.339, 123.312] 0.2469	6.684 [0.340, 131.342] 0.2469	0.033 [-0.004, 0.070] 0.2469	
Yes	2/500 (0.40)	TZP_ALL	16/493 (3.25)	8.114 [1.875, 35.101] 0.0006	8.352 [1.910, 36.520] 0.0006	0.028 [0.012, 0.045] 0.0006	
Duration of Diabetes							0.4527

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 6 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<=10 years	1/199 (0.50)	TZP_ALL	5/195 (2.56)	5.103 [0.602, 43.279] 0.1189	5.211 [0.603, 45.012] 0.1189	0.021 [-0.004, 0.045] 0.1189	
>10 years	1/385 (0.26)	TZP_ALL	14/389 (3.60)	13.856 [1.831, 104.855] 0.0009	14.336 [1.876, 109.564] 0.0009	0.033 [0.014, 0.053] 0.0009	
Insulin Optimization							0.2592
No (Group 1A)	1/105 (0.95)	TZP_ALL	3/98 (3.06)	3.214 [0.340, 30.386] 0.3547	3.284 [0.336, 32.115] 0.3547	0.021 [-0.018, 0.060] 0.3547	
Yes (Group 1B/2)	1/479 (0.21)	TZP_ALL	16/486 (3.29)	15.770 [2.100, 118.442] 0.0002	16.272 [2.149, 123.194] 0.0002	0.031 [0.014, 0.047] 0.0002	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Arthralgia							
Overall	23/584 (3.94)	TZP_ALL	8/584 (1.37)	0.348 [0.157, 0.771] 0.0097	0.339 [0.150, 0.764] 0.0097	-0.026 [-0.044, -0.007] 0.0097	
Baseline BMI Group 2							0.9132

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 7 of 32

12:37 16JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<30 kg/m2	5/182 (2.75)	TZP_ALL	1/177 (0.56)	0.206 [0.024, 1.743] 0.2151	0.201 [0.023, 1.739] 0.2151	-0.022 [-0.048, 0.004] 0.2151	
>=30 to <35 kg/m2	12/215 (5.58)	TZP_ALL	5/213 (2.35)	0.421 [0.151, 1.173] 0.1355	0.407 [0.141, 1.175] 0.1355	-0.032 [-0.069, 0.004] 0.1355	
>=35 kg/m2	6/187 (3.21)	TZP_ALL	2/194 (1.03)	0.321 [0.066, 1.572] 0.1681	0.314 [0.063, 1.577] 0.1681	-0.022 [-0.051, 0.007] 0.1681	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.9053
No	1/84 (1.19)	TZP_ALL	0/91 (0.00)	0.308 [0.013, 7.454] 0.4800	0.304 [0.012, 7.570] 0.4800	-0.012 [-0.035, 0.011] 0.4800	
Yes	22/500 (4.40)	TZP_ALL	8/493 (1.62)	0.369 [0.166, 0.820] 0.0147	0.358 [0.158, 0.813] 0.0147	-0.028 [-0.049, -0.007] 0.0147	
Duration of Diabetes							0.9325
<=10 years	6/199 (3.02)	TZP_ALL	2/195 (1.03)	0.340 [0.070, 1.665] 0.2842	0.333 [0.066, 1.672] 0.2842	-0.020 [-0.048, 0.008] 0.2842	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 8 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>10 years	17/385 (4.42)	TZP_ALL	6/389 (1.54)	0.349 [0.139, 0.877] 0.0202	0.339 [0.132, 0.870] 0.0202	-0.029 [-0.053, -0.005] 0.0202	
Insulin Optimization							0.7156
No (Group 1A)	2/105 (1.90)	TZP_ALL	0/98 (0.00)	0.214 [0.010, 4.407] 0.4981	0.210 [0.010, 4.432] 0.4981	-0.019 [-0.045, 0.007] 0.4981	
Yes (Group 1B/2)	21/479 (4.38)	TZP_ALL	8/486 (1.65)	0.375 [0.168, 0.839] 0.0140	0.365 [0.160, 0.832] 0.0140	-0.027 [-0.049, -0.006] 0.0140	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Constipation							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	26/584 (4.45)	26.000 [3.540, 190.967] <.0001	27.165 [3.674, 200.857] <.0001	0.043 [0.026, 0.060] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.8412
<30 kg/m2	0/182 (0.00)	TZP_ALL	6/177 (3.39)	13.366 [0.759, 235.507] 0.0138	13.834 [0.773, 247.423] 0.0138	0.034 [0.007, 0.061] 0.0138	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Part 2

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=30 to <35 kg/m2	0/215 (0.00)	TZP_ALL	9/213 (4.23)	19.178 [1.123, 327.430] 0.0017	20.022 [1.158, 346.221] 0.0017	0.042 [0.015, 0.069] 0.0017	
>=35 kg/m2	1/187 (0.53)	TZP_ALL	11/194 (5.67)	10.603 [1.383, 81.319] 0.0057	11.180 [1.429, 87.481] 0.0057	0.051 [0.017, 0.086] 0.0057	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8676
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	8/91 (8.79)	15.699 [0.920, 267.849] 0.0069	17.204 [0.977, 302.861] 0.0069	0.088 [0.030, 0.146] 0.0069	
Yes	1/500 (0.20)	TZP_ALL	18/493 (3.65)	18.256 [2.446, 136.223] <.0001	18.909 [2.515, 142.202] <.0001	0.035 [0.017, 0.052] <.0001	
Duration of Diabetes							0.2726
<=10 years	1/199 (0.50)	TZP_ALL	8/195 (4.10)	8.164 [1.031, 64.664] 0.0191	8.471 [1.049, 68.377] 0.0191	0.036 [0.006, 0.066] 0.0191	
>10 years	0/385 (0.00)	TZP_ALL	18/389 (4.63)	36.620 [2.215, 605.515] <.0001	38.394 [2.305, 639.404] <.0001	0.046 [0.025, 0.067] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Part 2

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Insulin Optimization							0.6723
No (Group 1A)	0/105 (0.00)	TZP_ALL	3/98 (3.06)	7.497 [0.392, 143.308] 0.1107	7.733 [0.394, 151.652] 0.1107	0.031 [-0.003, 0.065] 0.1107	
Yes (Group 1B/2)	1/479 (0.21)	TZP_ALL	23/486 (4.73)	22.669 [3.074, 167.189] <.0001	23.745 [3.194, 176.544] <.0001	0.045 [0.026, 0.065] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Decreased appetite							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	77/584 (13.18)	77.000 [10.746, 551.763] <.0001	88.542 [12.271, 638.881] <.0001	0.130 [0.102, 0.158] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.4288
<30 kg/m2	0/182 (0.00)	TZP_ALL	35/177 (19.77)	73.000 [4.513, 1180.934] <.0001	90.930 [5.530, 1495.078] <.0001	0.198 [0.139, 0.256] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	0/215 (0.00)	TZP_ALL	24/213 (11.27)	49.459 [3.027, 808.103] <.0001	55.723 [3.366, 922.545] <.0001	0.113 [0.070, 0.155] <.0001	



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 11 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=35 kg/m2	1/187 (0.53)	TZP_ALL	18/194 (9.28)	17.351 [2.340, 128.670] <.0001	19.023 [2.513, 144.002] <.0001	0.087 [0.045, 0.130] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7926
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	14/91 (15.38)	26.781 [1.623, 442.017] <.0001	31.619 [1.855, 539.027] <.0001	0.154 [0.080, 0.228] <.0001	
Yes	1/500 (0.20)	TZP_ALL	63/493 (12.78)	63.895 [8.897, 458.872] <.0001	73.109 [10.098, 529.334] <.0001	0.126 [0.096, 0.156] <.0001	
Duration of Diabetes							0.1115
<=10 years	1/199 (0.50)	TZP_ALL	14/195 (7.18)	14.287 [1.897, 107.607] 0.0004	15.315 [1.994, 117.633] 0.0004	0.067 [0.029, 0.104] 0.0004	
>10 years	0/385 (0.00)	TZP_ALL	63/389 (16.20)	125.696 [7.805, 2024.339] <.0001	149.949 [9.241, 2433.045] <.0001	0.162 [0.125, 0.199] <.0001	
Insulin Optimization							0.1072

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 12 of 32

12:37 16JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
No (Group 1A)	1/105 (0.95)	TZP_ALL	12/98 (12.24)	12.857 [1.703, 97.051] 0.0010	14.512 [1.850, 113.846] 0.0010	0.113 [0.045, 0.180] 0.0010	
Yes (Group 1B/2)	0/479 (0.00)	TZP_ALL	65/486 (13.37)	129.115 [8.014, 2080.183] <.0001	149.026 [9.195, 2415.265] <.0001	0.134 [0.103, 0.164] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea							
Overall	15/584 (2.57)	TZP_ALL	80/584 (13.70)	5.333 [3.110, 9.147] <.0001	6.021 [3.424, 10.587] <.0001	0.111 [0.081, 0.142] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.7532
<30 kg/m2	6/182 (3.30)	TZP_ALL	31/177 (17.51)	5.313 [2.272, 12.421] <.0001	6.228 [2.529, 15.339] <.0001	0.142 [0.080, 0.204] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	5/215 (2.33)	TZP_ALL	32/213 (15.02)	6.460 [2.566, 16.263] <.0001	7.425 [2.834, 19.456] <.0001	0.127 [0.075, 0.179] <.0001	
>=35 kg/m2	4/187 (2.14)	TZP_ALL	17/194 (8.76)	4.097 [1.404, 11.949] 0.0059	4.394 [1.450, 13.315] 0.0059	0.066 [0.021, 0.111] 0.0059	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 13 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.1810
No	1/84 (1.19)	TZP_ALL	20/91 (21.98)	18.462 [2.533, 134.564] <.0001	23.380 [3.061, 178.591] <.0001	0.208 [0.120, 0.296] <.0001	
Yes	14/500 (2.80)	TZP_ALL	60/493 (12.17)	4.347 [2.462, 7.673] <.0001	4.810 [2.651, 8.730] <.0001	0.094 [0.061, 0.126] <.0001	
Duration of Diabetes							0.8843
<=10 years	4/199 (2.01)	TZP_ALL	21/195 (10.77)	5.358 [1.873, 15.323] 0.0003	5.884 [1.981, 17.475] 0.0003	0.088 [0.040, 0.135] 0.0003	
>10 years	11/385 (2.86)	TZP_ALL	59/389 (15.17)	5.308 [2.833, 9.948] <.0001	6.079 [3.140, 11.767] <.0001	0.123 [0.084, 0.162] <.0001	
Insulin Optimization							0.4146
No (Group 1A)	1/105 (0.95)	TZP_ALL	13/98 (13.27)	13.929 [1.857, 104.499] 0.0005	15.906 [2.039, 124.056] 0.0005	0.123 [0.053, 0.193] 0.0005	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Part 2

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes (Group 1B/2)	14/479 (2.92)	TZP_ALL	67/486 (13.79)	4.717 [2.689, 8.274] <.0001	5.311 [2.941, 9.590] <.0001	0.109 [0.074, 0.143] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dizziness							
Overall	7/584 (1.20)	TZP_ALL	21/584 (3.60)	3.000 [1.285, 7.003] 0.0115	3.075 [1.297, 7.289] 0.0115	0.024 [0.006, 0.041] 0.0115	
Baseline BMI Group 2							0.4765
<30 kg/m2	1/182 (0.55)	TZP_ALL	8/177 (4.52)	8.226 [1.040, 65.094] 0.0186	8.568 [1.060, 69.230] 0.0186	0.040 [0.007, 0.072] 0.0186	
>=30 to <35 kg/m2	3/215 (1.40)	TZP_ALL	8/213 (3.76)	2.692 [0.724, 10.009] 0.1394	2.758 [0.722, 10.539] 0.1394	0.024 [-0.006, 0.054] 0.1394	
>=35 kg/m2	3/187 (1.60)	TZP_ALL	5/194 (2.58)	1.607 [0.389, 6.628] 0.7240	1.623 [0.382, 6.887] 0.7240	0.010 [-0.019, 0.038] 0.7240	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5461

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 15 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	3/91 (3.30)	6.464 [0.339, 123.312] 0.2469	6.684 [0.340, 131.342] 0.2469	0.033 [-0.004, 0.070] 0.2469	
Yes	7/500 (1.40)	TZP_ALL	18/493 (3.65)	2.608 [1.099, 6.188] 0.0261	2.669 [1.105, 6.448] 0.0261	0.023 [0.003, 0.042] 0.0261	
Duration of Diabetes							0.9820
<=10 years	3/199 (1.51)	TZP_ALL	9/195 (4.62)	3.062 [0.841, 11.140] 0.0847	3.161 [0.843, 11.857] 0.0847	0.031 [-0.003, 0.065] 0.0847	
>10 years	4/385 (1.04)	TZP_ALL	12/389 (3.08)	2.969 [0.966, 9.125] 0.0739	3.032 [0.969, 9.485] 0.0739	0.020 [0.001, 0.040] 0.0739	
Insulin Optimization							0.2674
No (Group 1A)	0/105 (0.00)	TZP_ALL	5/98 (5.10)	11.782 [0.660, 210.304] 0.0248	12.412 [0.677, 227.479] 0.0248	0.051 [0.007, 0.095] 0.0248	
Yes (Group 1B/2)	7/479 (1.46)	TZP_ALL	16/486 (3.29)	2.253 [0.935, 5.427] 0.0895	2.295 [0.936, 5.631] 0.0895	0.018 [-0.001, 0.037] 0.0895	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 16 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyspepsia							
Overall	4/584 (0.68)	TZP_ALL	57/584 (9.76)	14.250 [5.204, 39.018] <.0001	15.683 [5.652, 43.519] <.0001	0.091 [0.066, 0.116] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.4857
<30 kg/m2	1/182 (0.55)	TZP_ALL	25/177 (14.12)	25.706 [3.521, 187.687] <.0001	29.770 [3.987, 222.265] <.0001	0.136 [0.083, 0.188] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	2/215 (0.93)	TZP_ALL	13/213 (6.10)	6.561 [1.499, 28.724] 0.0035	6.923 [1.543, 31.060] 0.0035	0.052 [0.017, 0.086] 0.0035	
>=35 kg/m2	1/187 (0.53)	TZP_ALL	19/194 (9.79)	18.314 [2.477, 135.438] <.0001	20.194 [2.675, 152.451] <.0001	0.093 [0.049, 0.136] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6895
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	10/91 (10.99)	19.393 [1.154, 325.876] 0.0016	21.773 [1.255, 377.654] 0.0016	0.110 [0.046, 0.174] 0.0016	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 17 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes	4/500 (0.80)	TZP_ALL	47/493 (9.53)	11.917 [4.326, 32.825] <.0001	13.067 [4.671, 36.559] <.0001	0.087 [0.060, 0.114] <.0001	
Duration of Diabetes							0.5503
<=10 years	1/199 (0.50)	TZP_ALL	24/195 (12.31)	24.492 [3.346, 179.283] <.0001	27.789 [3.720, 207.571] <.0001	0.118 [0.071, 0.165] <.0001	
>10 years	3/385 (0.78)	TZP_ALL	33/389 (8.48)	10.887 [3.367, 35.200] <.0001	11.803 [3.588, 38.825] <.0001	0.077 [0.048, 0.106] <.0001	
Insulin Optimization							0.9151
No (Group 1A)	1/105 (0.95)	TZP_ALL	14/98 (14.29)	15.000 [2.010, 111.949] 0.0002	17.333 [2.234, 134.513] 0.0002	0.133 [0.062, 0.205] 0.0002	
Yes (Group 1B/2)	3/479 (0.63)	TZP_ALL	43/486 (8.85)	14.127 [4.413, 45.225] <.0001	15.401 [4.744, 49.997] <.0001	0.082 [0.056, 0.108] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Eructation							

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Part 2

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	0/584 (0.00)	TZP_ALL	23/584 (3.94)	47.000 [2.862, 771.966] <.0001	48.925 [2.965, 807.405] <.0001	0.039 [0.024, 0.055] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.9522
<30 kg/m2	0/182 (0.00)	TZP_ALL	5/177 (2.82)	11.310 [0.630, 203.029] 0.0283	11.638 [0.639, 212.041] 0.0283	0.028 [0.004, 0.053] 0.0283	
>=30 to <35 kg/m2	0/215 (0.00)	TZP_ALL	10/213 (4.69)	21.197 [1.250, 359.445] 0.0008	22.238 [1.295, 381.959] 0.0008	0.047 [0.019, 0.075] 0.0008	
>=35 kg/m2	0/187 (0.00)	TZP_ALL	8/194 (4.12)	16.388 [0.953, 281.931] 0.0073	17.091 [0.979, 298.247] 0.0073	0.041 [0.013, 0.069] 0.0073	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5343
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	5/91 (5.49)	10.158 [0.570, 180.951] 0.0599	10.746 [0.585, 197.362] 0.0599	0.055 [0.008, 0.102] 0.0599	
Yes	0/500 (0.00)	TZP_ALL	18/493 (3.65)	37.525 [2.268, 620.959] <.0001	38.945 [2.340, 648.055] <.0001	0.037 [0.020, 0.053] <.0001	



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 19 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Duration of Diabetes							0.4801
<=10 years	0/199 (0.00)	TZP_ALL	4/195 (2.05)	9.184 [0.498, 169.449] 0.0591	9.376 [0.501, 175.320] 0.0591	0.021 [0.001, 0.040] 0.0591	
>10 years	0/385 (0.00)	TZP_ALL	19/389 (4.88)	38.599 [2.339, 637.035] <.0001	40.579 [2.441, 674.511] <.0001	0.049 [0.027, 0.070] <.0001	
Insulin Optimization							0.1227
Yes (Group 1B/2)	0/479 (0.00)	TZP_ALL	23/486 (4.73)	46.324 [2.822, 760.483] <.0001	48.622 [2.945, 802.822] <.0001	0.047 [0.028, 0.066] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Flatulence							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	22/584 (3.77)	22.000 [2.975, 162.678] <.0001	22.822 [3.066, 169.879] <.0001	0.036 [0.020, 0.052] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.5138

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 20 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<30 kg/m2	0/182 (0.00)	TZP_ALL	7/177 (3.95)	15.423 [0.887, 268.023] 0.0067	16.056 [0.910, 283.263] 0.0067	0.040 [0.011, 0.068] 0.0067	
>=30 to <35 kg/m2	1/215 (0.47)	TZP_ALL	5/213 (2.35)	5.047 [0.595, 42.839] 0.1211	5.144 [0.596, 44.406] 0.1211	0.019 [-0.003, 0.041] 0.1211	
>=35 kg/m2	0/187 (0.00)	TZP_ALL	10/194 (5.15)	20.244 [1.195, 343.025] 0.0018	21.341 [1.242, 366.852] 0.0018	0.052 [0.020, 0.083] 0.0018	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6670
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	9/91 (9.89)	17.546 [1.037, 296.857] 0.0033	19.461 [1.115, 339.794] 0.0033	0.099 [0.038, 0.160] 0.0033	
Yes	1/500 (0.20)	TZP_ALL	13/493 (2.64)	13.185 [1.731, 100.403] 0.0008	13.515 [1.761, 103.708] 0.0008	0.024 [0.010, 0.039] 0.0008	
Duration of Diabetes							0.8127
<=10 years	0/199 (0.00)	TZP_ALL	7/195 (3.59)	15.307 [0.880, 266.190] 0.0069	15.875 [0.900, 279.888] 0.0069	0.036 [0.010, 0.062] 0.0069	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 21 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Part 2

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>10 years	1/385 (0.26)	TZP_ALL	15/389 (3.86)	14.846 [1.971, 111.837] 0.0005	15.401 [2.024, 117.176] 0.0005	0.036 [0.016, 0.056] 0.0005	
Insulin Optimization							0.2220
Yes (Group 1B/2)	1/479 (0.21)	TZP_ALL	22/486 (4.53)	21.683 [2.934, 160.224] <.0001	22.664 [3.043, 168.823] <.0001	0.043 [0.024, 0.062] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastrooesophageal reflux disease							
Overall	4/584 (0.68)	TZP_ALL	14/584 (2.40)	3.500 [1.159, 10.570] 0.0296	3.561 [1.165, 10.885] 0.0296	0.017 [0.003, 0.031] 0.0296	
Baseline BMI Group 2							0.8479
<30 kg/m2	3/182 (1.65)	TZP_ALL	7/177 (3.95)	2.399 [0.630, 9.132] 0.2144	2.457 [0.625, 9.656] 0.2144	0.023 [-0.011, 0.057] 0.2144	
>=30 to <35 kg/m2	0/215 (0.00)	TZP_ALL	2/213 (0.94)	5.047 [0.244, 104.504] 0.2471	5.095 [0.243, 106.747] 0.2471	0.009 [-0.004, 0.022] 0.2471	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 22 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=35 kg/m2	1/187 (0.53)	TZP_ALL	5/194 (2.58)	4.820 [0.568, 40.866] 0.2155	4.921 [0.569, 42.521] 0.2155	0.020 [-0.004, 0.045] 0.2155	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.9475
No	1/84 (1.19)	TZP_ALL	4/91 (4.40)	3.692 [0.421, 32.375] 0.3698	3.816 [0.418, 34.851] 0.3698	0.032 [-0.016, 0.080] 0.3698	
Yes	3/500 (0.60)	TZP_ALL	10/493 (2.03)	3.381 [0.936, 12.210] 0.0543	3.430 [0.938, 12.539] 0.0543	0.014 [0.000, 0.028] 0.0543	
Duration of Diabetes							0.7811
<=10 years	1/199 (0.50)	TZP_ALL	3/195 (1.54)	3.062 [0.321, 29.179] 0.3681	3.094 [0.319, 30.001] 0.3681	0.010 [-0.010, 0.030] 0.3681	
>10 years	3/385 (0.78)	TZP_ALL	11/389 (2.83)	3.629 [1.020, 12.907] 0.0552	3.705 [1.026, 13.387] 0.0552	0.020 [0.002, 0.039] 0.0552	
Insulin Optimization							0.9657

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 23 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Part 2

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
No (Group 1A)	0/105 (0.00)	TZP_ALL	1/98 (1.02)	3.213 [0.132, 77.950] 0.4828	3.246 [0.131, 80.632] 0.4828	0.010 [-0.010, 0.030] 0.4828	
Yes (Group 1B/2)	4/479 (0.84)	TZP_ALL	13/486 (2.67)	3.203 [1.052, 9.754] 0.0472	3.264 [1.057, 10.082] 0.0472	0.018 [0.002, 0.035] 0.0472	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypoglycaemia							
Overall	25/584 (4.28)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	0.120 [0.036, 0.395] <.0001	0.115 [0.035, 0.385] <.0001	-0.038 [-0.055, -0.020] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.6766
<30 kg/m2	14/182 (7.69)	TZP_ALL	3/177 (1.69)	0.220 [0.064, 0.754] 0.0109	0.207 [0.058, 0.733] 0.0109	-0.060 [-0.103, -0.017] 0.0109	
>=30 to <35 kg/m2	6/215 (2.79)	TZP_ALL	0/213 (0.00)	0.078 [0.004, 1.370] 0.0302	0.075 [0.004, 1.348] 0.0302	-0.028 [-0.050, -0.006] 0.0302	
>=35 kg/m2	5/187 (2.67)	TZP_ALL	0/194 (0.00)	0.088 [0.005, 1.574] 0.0277	0.085 [0.005, 1.554] 0.0277	-0.027 [-0.050, -0.004] 0.0277	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 24 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6840
No	6/84 (7.14)	TZP_ALL	1/91 (1.10)	0.154 [0.019, 1.251] 0.0562	0.144 [0.017, 1.226] 0.0562	-0.060 [-0.120, -0.001] 0.0562	
Yes	19/500 (3.80)	TZP_ALL	2/493 (0.41)	0.107 [0.025, 0.456] 0.0002	0.103 [0.024, 0.445] 0.0002	-0.034 [-0.052, -0.016] 0.0002	
Duration of Diabetes							0.8405
<=10 years	4/199 (2.01)	TZP_ALL	0/195 (0.00)	0.113 [0.006, 2.092] 0.1232	0.111 [0.006, 2.078] 0.1232	-0.020 [-0.040, -0.001] 0.1232	
>10 years	21/385 (5.45)	TZP_ALL	3/389 (0.77)	0.141 [0.043, 0.470] 0.0001	0.135 [0.040, 0.455] 0.0001	-0.047 [-0.071, -0.023] 0.0001	
Insulin Optimization							0.4416
No (Group 1A)	5/105 (4.76)	TZP_ALL	1/98 (1.02)	0.214 [0.025, 1.802] 0.2135	0.206 [0.024, 1.797] 0.2135	-0.037 [-0.083, 0.008] 0.2135	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 25 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes (Group 1B/2)	20/479 (4.18)	TZP_ALL	2/486 (0.41)	0.099 [0.023, 0.419] <.0001	0.095 [0.022, 0.408] <.0001	-0.038 [-0.056, -0.019] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea							
Overall	7/584 (1.20)	TZP_ALL	124/584 (21.23)	17.714 [8.345, 37.604] <.0001	22.220 [10.276, 48.048] <.0001	0.200 [0.166, 0.235] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.2544
<30 kg/m2	1/182 (0.55)	TZP_ALL	44/177 (24.86)	45.243 [6.301, 324.839] <.0001	59.880 [8.147, 440.120] <.0001	0.243 [0.179, 0.308] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	2/215 (0.93)	TZP_ALL	45/213 (21.13)	22.711 [5.580, 92.434] <.0001	28.527 [6.822, 119.292] <.0001	0.202 [0.146, 0.258] <.0001	
>=35 kg/m2	4/187 (2.14)	TZP_ALL	35/194 (18.04)	8.434 [3.057, 23.268] <.0001	10.071 [3.503, 28.954] <.0001	0.159 [0.101, 0.217] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3785

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 26 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
No	2/84 (2.38)	TZP_ALL	23/91 (25.27)	10.615 [2.581, 43.661] <.0001	13.868 [3.156, 60.934] <.0001	0.229 [0.134, 0.324] <.0001	
Yes	5/500 (1.00)	TZP_ALL	101/493 (20.49)	20.487 [8.419, 49.853] <.0001	25.508 [10.291, 63.223] <.0001	0.195 [0.158, 0.232] <.0001	
Duration of Diabetes							0.2545
<=10 years	3/199 (1.51)	TZP_ALL	32/195 (16.41)	10.885 [3.389, 34.962] <.0001	12.826 [3.857, 42.650] <.0001	0.149 [0.094, 0.204] <.0001	
>10 years	4/385 (1.04)	TZP_ALL	92/389 (23.65)	22.763 [8.449, 61.329] <.0001	29.505 [10.720, 81.211] <.0001	0.226 [0.183, 0.270] <.0001	
Insulin Optimization							0.3086
No (Group 1A)	1/105 (0.95)	TZP_ALL	10/98 (10.20)	10.714 [1.397, 82.162] 0.0040	11.818 [1.484, 94.139] 0.0040	0.093 [0.030, 0.155] 0.0040	
Yes (Group 1B/2)	6/479 (1.25)	TZP_ALL	114/486 (23.46)	18.726 [8.321, 42.145] <.0001	24.159 [10.512, 55.520] <.0001	0.222 [0.183, 0.261] <.0001	



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 27 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Oedema peripheral							
Overall	13/584 (2.23)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	0.231 [0.066, 0.806] 0.0204	0.227 [0.064, 0.800] 0.0204	-0.017 [-0.030, -0.004] 0.0204	
Baseline BMI Group 2							0.5309
<30 kg/m2	4/182 (2.20)	TZP_ALL	2/177 (1.13)	0.514 [0.095, 2.772] 0.6850	0.509 [0.092, 2.812] 0.6850	-0.011 [-0.037, 0.016] 0.6850	
>=30 to <35 kg/m2	4/215 (1.86)	TZP_ALL	1/213 (0.47)	0.252 [0.028, 2.239] 0.3721	0.249 [0.028, 2.245] 0.3721	-0.014 [-0.034, 0.006] 0.3721	
>=35 kg/m2	5/187 (2.67)	TZP_ALL	0/194 (0.00)	0.088 [0.005, 1.574] 0.0277	0.085 [0.005, 1.554] 0.0277	-0.027 [-0.050, -0.004] 0.0277	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.9606
No	1/84 (1.19)	TZP_ALL	0/91 (0.00)	0.308 [0.013, 7.454] 0.4800	0.304 [0.012, 7.570] 0.4800	-0.012 [-0.035, 0.011] 0.4800	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 28 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes	12/500 (2.40)	TZP_ALL	3/493 (0.61)	0.254 [0.072, 0.893] 0.0339	0.249 [0.070, 0.888] 0.0339	-0.018 [-0.033, -0.003] 0.0339	
Duration of Diabetes							0.0952
<=10 years	2/199 (1.01)	TZP_ALL	2/195 (1.03)	1.021 [0.145, 7.173] >.9999	1.021 [0.142, 7.319] >.9999	0.000 [-0.020, 0.020] >.9999	
>10 years	11/385 (2.86)	TZP_ALL	1/389 (0.26)	0.090 [0.012, 0.694] 0.0031	0.088 [0.011, 0.682] 0.0031	-0.026 [-0.043, -0.009] 0.0031	
Insulin Optimization							0.2077
No (Group 1A)	1/105 (0.95)	TZP_ALL	1/98 (1.02)	1.071 [0.068, 16.896] >.9999	1.072 [0.066, 17.379] >.9999	0.001 [-0.027, 0.028] >.9999	
Yes (Group 1B/2)	12/479 (2.51)	TZP_ALL	2/486 (0.41)	0.164 [0.037, 0.730] 0.0066	0.161 [0.036, 0.722] 0.0066	-0.021 [-0.036, -0.006] 0.0066	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Vomiting							

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 29 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	4/584 (0.68)	TZP_ALL	59/584 (10.10)	14.750 [5.393, 40.342] <.0001	16.295 [5.879, 45.168] <.0001	0.094 [0.069, 0.120] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.3770
<30 kg/m2	1/182 (0.55)	TZP_ALL	24/177 (13.56)	24.678 [3.375, 180.469] <.0001	28.392 [3.797, 212.308] <.0001	0.130 [0.079, 0.182] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	1/215 (0.47)	TZP_ALL	23/213 (10.80)	23.216 [3.164, 170.370] <.0001	25.905 [3.465, 193.654] <.0001	0.103 [0.061, 0.146] <.0001	
>=35 kg/m2	2/187 (1.07)	TZP_ALL	12/194 (6.19)	5.784 [1.312, 25.493] 0.0116	6.099 [1.346, 27.632] 0.0116	0.051 [0.014, 0.088] 0.0116	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6774
No	1/84 (1.19)	TZP_ALL	13/91 (14.29)	12.000 [1.604, 89.758] 0.0014	13.833 [1.768, 108.243] 0.0014	0.131 [0.055, 0.206] 0.0014	
Yes	3/500 (0.60)	TZP_ALL	46/493 (9.33)	15.551 [4.869, 49.669] <.0001	17.048 [5.266, 55.198] <.0001	0.087 [0.061, 0.114] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 30 of 32

12:37 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Duration of Diabetes							0.8243
<=10 years	1/199 (0.50)	TZP_ALL	20/195 (10.26)	20.410 [2.766, 150.606] <.0001	22.629 [3.006, 170.349] <.0001	0.098 [0.054, 0.141] <.0001	
>10 years	3/385 (0.78)	TZP_ALL	39/389 (10.03)	12.866 [4.010, 41.282] <.0001	14.189 [4.346, 46.324] <.0001	0.092 [0.061, 0.124] <.0001	
Insulin Optimization							0.4731
No (Group 1A)	1/105 (0.95)	TZP_ALL	9/98 (9.18)	9.643 [1.244, 74.722] 0.0080	10.517 [1.307, 84.627] 0.0080	0.082 [0.022, 0.142] 0.0080	
Yes (Group 1B/2)	3/479 (0.63)	TZP_ALL	50/486 (10.29)	16.427 [5.159, 52.305] <.0001	18.196 [5.635, 58.759] <.0001	0.097 [0.069, 0.125] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Weight decreased							
Overall	0/584 (0.00)	TZP_ALL	16/584 (2.74)	33.000 [1.984, 548.760] <.0001	33.929 [2.031, 566.866] <.0001	0.027 [0.014, 0.041] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 31 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline BMI Group 2							0.8631
<30 kg/m2	0/182 (0.00)	TZP_ALL	9/177 (5.08)	19.535 [1.146, 333.125] 0.0015	20.579 [1.189, 356.298] 0.0015	0.051 [0.018, 0.083] 0.0015	
>=30 to <35 kg/m2	0/215 (0.00)	TZP_ALL	4/213 (1.88)	9.084 [0.492, 167.696] 0.0605	9.258 [0.495, 173.016] 0.0605	0.019 [0.001, 0.037] 0.0605	
>=35 kg/m2	0/187 (0.00)	TZP_ALL	3/194 (1.55)	6.748 [0.351, 129.755] 0.2483	6.854 [0.352, 133.596] 0.2483	0.015 [-0.002, 0.033] 0.2483	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4945
No	0/84 (0.00)	TZP_ALL	3/91 (3.30)	6.464 [0.339, 123.312] 0.2469	6.684 [0.340, 131.342] 0.2469	0.033 [-0.004, 0.070] 0.2469	
Yes	0/500 (0.00)	TZP_ALL	13/493 (2.64)	27.383 [1.632, 459.368] 0.0001	28.124 [1.667, 474.405] 0.0001	0.026 [0.012, 0.041] 0.0001	
Duration of Diabetes							0.8302

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 2

Page 32 of 32  
 12:37 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<=10 years	0/199 (0.00)	TZP_ALL	6/195 (3.08)	13.266 [0.752, 233.895] 0.0141	13.686 [0.766, 244.613] 0.0141	0.031 [0.007, 0.055] 0.0141	
>10 years	0/385 (0.00)	TZP_ALL	10/389 (2.57)	20.784 [1.222, 353.449] 0.0018	21.332 [1.246, 365.323] 0.0018	0.026 [0.010, 0.041] 0.0018	
Insulin Optimization							0.4287
No (Group 1A)	0/105 (0.00)	TZP_ALL	2/98 (2.04)	5.355 [0.260, 110.169] 0.2318	5.466 [0.259, 115.295] 0.2318	0.020 [-0.008, 0.048] 0.2318	
Yes (Group 1B/2)	0/479 (0.00)	TZP_ALL	14/486 (2.88)	28.583 [1.710, 477.791] 0.0001	29.430 [1.751, 494.752] 0.0001	0.029 [0.014, 0.044] 0.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_2\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_2\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 3

Page 1 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal distension							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	15/584 (2.57)	15.000 [1.988, 113.187] 0.0005	15.369 [2.023, 116.733] 0.0005	0.024 [0.011, 0.037] 0.0005	
Baseline BMI Group 3							0.9395
<40 kg/m2	1/508 (0.20)	TZP_ALL	11/504 (2.18)	11.087 [1.437, 85.559] 0.0032	11.312 [1.455, 87.950] 0.0032	0.020 [0.007, 0.033] 0.0032	
>=40 kg/m2	0/76 (0.00)	TZP_ALL	4/80 (5.00)	8.553 [0.468, 156.209] 0.1207	9.000 [0.476, 170.052] 0.1207	0.050 [0.002, 0.098] 0.1207	
Baseline eGFR Group 1							0.5785
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	1/46 (2.17)	3.387 [0.141, 81.138] 0.4694	3.462 [0.138, 87.082] 0.4694	0.022 [-0.020, 0.064] 0.4694	
>=60 mL/min/1.73m2	1/532 (0.19)	TZP_ALL	14/538 (2.60)	13.844 [1.827, 104.905] 0.0009	14.187 [1.859, 108.275] 0.0009	0.024 [0.010, 0.038] 0.0009	



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 2 of 30

12:59 16JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
OECD Countries							0.8257
Non-OECD	0/361 (0.00)	TZP_ALL	5/367 (1.36)	10.820 [0.601, 194.971] 0.0617	10.970 [0.604, 199.109] 0.0617	0.014 [0.002, 0.025] 0.0617	
OECD	1/223 (0.45)	TZP_ALL	10/217 (4.61)	10.276 [1.327, 79.597] 0.0052	10.725 [1.361, 84.510] 0.0052	0.042 [0.012, 0.071] 0.0052	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8467
N	1/422 (0.24)	TZP_ALL	10/407 (2.46)	10.369 [1.333, 80.632] 0.0053	10.605 [1.351, 83.219] 0.0053	0.022 [0.006, 0.038] 0.0053	
Y	0/162 (0.00)	TZP_ALL	5/177 (2.82)	10.070 [0.561, 180.699] 0.0619	10.362 [0.568, 188.888] 0.0619	0.028 [0.004, 0.053] 0.0619	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	21/584 (3.60)	21.000 [2.834, 155.606] <.0001	21.746 [2.915, 162.204] <.0001	0.034 [0.019, 0.050] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)  
 Part 3

Page 3 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline BMI Group 3							0.0229
<40 kg/m2	0/508 (0.00)	TZP_ALL	21/504 (4.17)	43.341 [2.633, 713.544] <.0001	45.223 [2.732, 748.618] <.0001	0.042 [0.024, 0.059] <.0001	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	0/80 (0.00)	0.317 [0.013, 7.658] 0.4872	0.313 [0.013, 7.793] 0.4872	-0.013 [-0.039, 0.012] 0.4872	
Baseline eGFR Group 1							0.4537
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	1/46 (2.17)	3.387 [0.141, 81.138] 0.4694	3.462 [0.138, 87.082] 0.4694	0.022 [-0.020, 0.064] 0.4694	
>=60 mL/min/1.73m2	1/532 (0.19)	TZP_ALL	20/538 (3.72)	19.777 [2.664, 146.834] <.0001	20.502 [2.742, 153.320] <.0001	0.035 [0.019, 0.052] <.0001	
OECD Countries							0.1128
Non-OECD	0/361 (0.00)	TZP_ALL	18/367 (4.90)	36.396 [2.202, 601.675] <.0001	38.270 [2.297, 637.489] <.0001	0.049 [0.027, 0.071] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 4 of 30

12:59 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
OECD	1/223 (0.45)	TZP_ALL	3/217 (1.38)	3.083 [0.323, 29.410] 0.3666	3.112 [0.321, 30.152] 0.3666	0.009 [-0.008, 0.027] 0.3666	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.9513
N	1/422 (0.24)	TZP_ALL	15/407 (3.69)	15.553 [2.064, 117.202] 0.0002	16.110 [2.118, 122.527] 0.0002	0.034 [0.016, 0.053] 0.0002	
Y	0/162 (0.00)	TZP_ALL	6/177 (3.39)	11.901 [0.676, 209.603] 0.0308	12.318 [0.688, 220.407] 0.0308	0.034 [0.007, 0.061] 0.0308	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain upper							
Overall	2/584 (0.34)	TZP_ALL	19/584 (3.25)	9.500 [2.223, 40.601] 0.0002	9.786 [2.269, 42.205] 0.0002	0.029 [0.014, 0.044] 0.0002	
Baseline BMI Group 3							0.1350
<40 kg/m2	1/508 (0.20)	TZP_ALL	17/504 (3.37)	17.135 [2.289, 128.270] <.0001	17.698 [2.346, 133.497] <.0001	0.032 [0.016, 0.048] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 5 of 30

12:59 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	2/80 (2.50)	1.900 [0.176, 20.526] >.9999	1.923 [0.171, 21.655] >.9999	0.012 [-0.031, 0.055] >.9999	
Baseline eGFR Group 1							0.3613
>=60 mL/min/1.73m2	2/532 (0.38)	TZP_ALL	19/538 (3.53)	9.394 [2.199, 40.132] 0.0002	9.701 [2.248, 41.859] 0.0002	0.032 [0.015, 0.048] 0.0002	
OECD Countries							0.4567
Non-OECD	1/361 (0.28)	TZP_ALL	14/367 (3.81)	13.771 [1.820, 104.180] 0.0009	14.278 [1.868, 109.153] 0.0009	0.035 [0.015, 0.056] 0.0009	
OECD	1/223 (0.45)	TZP_ALL	5/217 (2.30)	5.138 [0.605, 43.623] 0.1179	5.236 [0.607, 45.186] 0.1179	0.019 [-0.003, 0.040] 0.1179	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.4578
N	2/422 (0.47)	TZP_ALL	11/407 (2.70)	5.703 [1.272, 25.570] 0.0110	5.833 [1.285, 26.482] 0.0110	0.022 [0.005, 0.039] 0.0110	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Y	0/162 (0.00)	TZP_ALL	8/177 (4.52)	15.563 [0.905, 267.505] 0.0076	16.298 [0.933, 284.664] 0.0076	0.045 [0.015, 0.076] 0.0076	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Arthralgia							
Overall	23/584 (3.94)	TZP_ALL	8/584 (1.37)	0.348 [0.157, 0.771] 0.0097	0.339 [0.150, 0.764] 0.0097	-0.026 [-0.044, -0.007] 0.0097	
Baseline BMI Group 3							0.8354
<40 kg/m2	19/508 (3.74)	TZP_ALL	7/504 (1.39)	0.371 [0.157, 0.876] 0.0270	0.362 [0.151, 0.870] 0.0270	-0.024 [-0.043, -0.004] 0.0270	
>=40 kg/m2	4/76 (5.26)	TZP_ALL	1/80 (1.25)	0.238 [0.027, 2.077] 0.2011	0.228 [0.025, 2.086] 0.2011	-0.040 [-0.096, 0.016] 0.2011	
Baseline eGFR Group 1							0.4126
<60 mL/min/1.73m2	4/52 (7.69)	TZP_ALL	0/46 (0.00)	0.125 [0.007, 2.268] 0.1201	0.116 [0.006, 2.213] 0.1201	-0.077 [-0.149, -0.004] 0.1201	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=60 mL/min/1.73m2	19/532 (3.57)	TZP_ALL	8/538 (1.49)	0.416 [0.184, 0.943] 0.0326	0.408 [0.177, 0.939] 0.0326	-0.021 [-0.040, -0.002] 0.0326	
OECD Countries							0.4572
Non-OECD	8/361 (2.22)	TZP_ALL	4/367 (1.09)	0.492 [0.149, 1.619] 0.2593	0.486 [0.145, 1.629] 0.2593	-0.011 [-0.030, 0.007] 0.2593	
OECD	15/223 (6.73)	TZP_ALL	4/217 (1.84)	0.274 [0.092, 0.813] 0.0170	0.260 [0.085, 0.798] 0.0170	-0.049 [-0.086, -0.011] 0.0170	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7185
N	14/422 (3.32)	TZP_ALL	4/407 (0.98)	0.296 [0.098, 0.892] 0.0296	0.289 [0.094, 0.886] 0.0296	-0.023 [-0.043, -0.004] 0.0296	
Y	9/162 (5.56)	TZP_ALL	4/177 (2.26)	0.407 [0.128, 1.295] 0.1574	0.393 [0.119, 1.302] 0.1574	-0.033 [-0.074, 0.009] 0.1574	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Constipation							

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 8 of 30

12:59 16JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	26/584 (4.45)	26.000 [3.540, 190.967] <.0001	27.165 [3.674, 200.857] <.0001	0.043 [0.026, 0.060] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.0503
<40 kg/m2	0/508 (0.00)	TZP_ALL	24/504 (4.76)	49.389 [3.012, 809.937] <.0001	51.855 [3.145, 855.069] <.0001	0.048 [0.029, 0.066] <.0001	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	2/80 (2.50)	1.900 [0.176, 20.526] >.9999	1.923 [0.171, 21.655] >.9999	0.012 [-0.031, 0.055] >.9999	
Baseline eGFR Group 1							0.9740
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	5/46 (10.87)	12.419 [0.706, 218.609] 0.0202	13.916 [0.748, 258.930] 0.0202	0.109 [0.019, 0.199] 0.0202	
>=60 mL/min/1.73m2	1/532 (0.19)	TZP_ALL	21/538 (3.90)	20.766 [2.803, 153.824] <.0001	21.569 [2.891, 160.932] <.0001	0.037 [0.020, 0.054] <.0001	
OECD Countries							0.3295

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Non-OECD	1/361 (0.28)	TZP_ALL	10/367 (2.72)	9.837 [1.266, 76.446] 0.0112	10.084 [1.284, 79.185] 0.0112	0.024 [0.007, 0.042] 0.0112	
OECD	0/223 (0.00)	TZP_ALL	16/217 (7.37)	33.910 [2.047, 561.724] <.0001	36.603 [2.182, 614.038] <.0001	0.074 [0.039, 0.109] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.2787
N	0/422 (0.00)	TZP_ALL	17/407 (4.18)	36.288 [2.189, 601.440] <.0001	37.868 [2.270, 631.817] <.0001	0.042 [0.022, 0.061] <.0001	
Y	1/162 (0.62)	TZP_ALL	9/177 (5.08)	8.237 [1.055, 64.305] 0.0209	8.625 [1.080, 68.850] 0.0209	0.045 [0.010, 0.079] 0.0209	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Decreased appetite							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	77/584 (13.18)	77.000 [10.746, 551.763] <.0001	88.542 [12.271, 638.881] <.0001	0.130 [0.102, 0.158] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.0402



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<40 kg/m2	0/508 (0.00)	TZP_ALL	70/504 (13.89)	142.118 [8.827, 2288.264] <.0001	165.014 [10.191, 2672.031] <.0001	0.139 [0.109, 0.169] <.0001	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	7/80 (8.75)	6.650 [0.838, 52.786] 0.0640	7.192 [0.863, 59.911] 0.0640	0.074 [0.007, 0.141] 0.0640	
Baseline eGFR Group 1							0.3504
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	4/46 (8.70)	10.161 [0.562, 183.744] 0.0452	11.118 [0.582, 212.328] 0.0452	0.087 [0.006, 0.168] 0.0452	
>=60 mL/min/1.73m2	1/532 (0.19)	TZP_ALL	73/538 (13.57)	72.186 [10.070, 517.467] <.0001	83.361 [11.541, 602.115] <.0001	0.134 [0.105, 0.163] <.0001	
OECD Countries							0.2240
Non-OECD	0/361 (0.00)	TZP_ALL	55/367 (14.99)	109.188 [6.771, 1760.840] <.0001	128.405 [7.900, 2087.173] <.0001	0.150 [0.113, 0.186] <.0001	
OECD	1/223 (0.45)	TZP_ALL	22/217 (10.14)	22.608 [3.074, 166.267] <.0001	25.046 [3.345, 187.531] <.0001	0.097 [0.056, 0.138] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

## Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8464
N	1/422 (0.24)	TZP_ALL	60/407 (14.74)	62.211 [8.663, 446.781] <.0001	72.795 [10.037, 527.941] <.0001	0.145 [0.110, 0.180] <.0001	
Y	0/162 (0.00)	TZP_ALL	17/177 (9.60)	32.042 [1.943, 528.539] <.0001	35.436 [2.113, 594.254] <.0001	0.096 [0.053, 0.139] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea							
Overall	15/584 (2.57)	TZP_ALL	80/584 (13.70)	5.333 [3.110, 9.147] <.0001	6.021 [3.424, 10.587] <.0001	0.111 [0.081, 0.142] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.2788
<40 kg/m2	13/508 (2.56)	TZP_ALL	74/504 (14.68)	5.737 [3.224, 10.210] <.0001	6.553 [3.584, 11.981] <.0001	0.121 [0.087, 0.155] <.0001	
>=40 kg/m2	2/76 (2.63)	TZP_ALL	6/80 (7.50)	2.850 [0.593, 13.688] 0.2775	3.000 [0.586, 15.349] 0.2775	0.049 [-0.019, 0.117] 0.2775	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 12 of 30

12:59 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline eGFR Group 1							0.3807
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	7/46 (15.22)	16.935 [0.994, 288.525] 0.0039	19.937 [1.105, 359.562] 0.0039	0.152 [0.048, 0.256] 0.0039	
>=60 mL/min/1.73m2	15/532 (2.82)	TZP_ALL	73/538 (13.57)	4.812 [2.797, 8.279] <.0001	5.411 [3.061, 9.564] <.0001	0.107 [0.075, 0.140] <.0001	
OECD Countries							0.7431
Non-OECD	7/361 (1.94)	TZP_ALL	43/367 (11.72)	6.042 [2.755, 13.254] <.0001	6.712 [2.977, 15.131] <.0001	0.098 [0.062, 0.134] <.0001	
OECD	8/223 (3.59)	TZP_ALL	37/217 (17.05)	4.753 [2.265, 9.972] <.0001	5.524 [2.509, 12.165] <.0001	0.135 [0.079, 0.190] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7962
N	11/422 (2.61)	TZP_ALL	58/407 (14.25)	5.467 [2.912, 10.265] <.0001	6.209 [3.209, 12.016] <.0001	0.116 [0.079, 0.154] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Y	4/162 (2.47)	TZP_ALL	22/177 (12.43)	5.034 [1.772, 14.297] 0.0008	5.606 [1.888, 16.644] 0.0008	0.100 [0.045, 0.154] 0.0008	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dizziness							
Overall	7/584 (1.20)	TZP_ALL	21/584 (3.60)	3.000 [1.285, 7.003] 0.0115	3.075 [1.297, 7.289] 0.0115	0.024 [0.006, 0.041] 0.0115	
Baseline BMI Group 3							0.7142
<40 kg/m2	7/508 (1.38)	TZP_ALL	19/504 (3.77)	2.736 [1.160, 6.451] 0.0173	2.804 [1.168, 6.730] 0.0173	0.024 [0.004, 0.043] 0.0173	
>=40 kg/m2	0/76 (0.00)	TZP_ALL	2/80 (2.50)	4.752 [0.232, 97.384] 0.4971	4.873 [0.230, 103.160] 0.4971	0.025 [-0.009, 0.059] 0.4971	
Baseline eGFR Group 1							0.4457
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	3/46 (6.52)	7.903 [0.419, 149.016] 0.0998	8.448 [0.425, 168.052] 0.0998	0.065 [-0.006, 0.137] 0.0998	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=60 mL/min/1.73m2	7/532 (1.32)	TZP_ALL	18/538 (3.35)	2.543 [1.071, 6.038] 0.0410	2.596 [1.075, 6.268] 0.0410	0.020 [0.002, 0.038] 0.0410	
OECD Countries							0.6623
Non-OECD	4/361 (1.11)	TZP_ALL	14/367 (3.81)	3.443 [1.144, 10.360] 0.0290	3.540 [1.154, 10.858] 0.0290	0.027 [0.005, 0.049] 0.0290	
OECD	3/223 (1.35)	TZP_ALL	7/217 (3.23)	2.398 [0.628, 9.153] 0.2157	2.444 [0.624, 9.578] 0.2157	0.019 [-0.009, 0.047] 0.2157	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8095
N	5/422 (1.18)	TZP_ALL	13/407 (3.19)	2.696 [0.970, 7.494] 0.0569	2.752 [0.972, 7.790] 0.0569	0.020 [0.000, 0.040] 0.0569	
Y	2/162 (1.23)	TZP_ALL	8/177 (4.52)	3.661 [0.789, 16.988] 0.1076	3.787 [0.792, 18.103] 0.1076	0.033 [-0.002, 0.068] 0.1076	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyspepsia							

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	4/584 (0.68)	TZP_ALL	57/584 (9.76)	14.250 [5.204, 39.018] <.0001	15.683 [5.652, 43.519] <.0001	0.091 [0.066, 0.116] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.5008
<40 kg/m2	4/508 (0.79)	TZP_ALL	44/504 (8.73)	11.087 [4.014, 30.628] <.0001	12.052 [4.297, 33.804] <.0001	0.079 [0.054, 0.105] <.0001	
>=40 kg/m2	0/76 (0.00)	TZP_ALL	13/80 (16.25)	25.658 [1.552, 424.172] 0.0002	30.600 [1.785, 524.572] 0.0002	0.163 [0.082, 0.243] 0.0002	
Baseline eGFR Group 1							0.4188
<60 mL/min/1.73m2	1/52 (1.92)	TZP_ALL	7/46 (15.22)	7.913 [1.011, 61.924] 0.0241	9.154 [1.081, 77.520] 0.0241	0.133 [0.023, 0.243] 0.0241	
>=60 mL/min/1.73m2	3/532 (0.56)	TZP_ALL	50/538 (9.29)	16.481 [5.172, 52.513] <.0001	18.067 [5.599, 58.300] <.0001	0.087 [0.062, 0.113] <.0001	
OECD Countries							0.4871

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Non-OECD	2/361 (0.55)	TZP_ALL	38/367 (10.35)	18.689 [4.543, 76.893] <.0001	20.733 [4.963, 86.614] <.0001	0.098 [0.066, 0.130] <.0001	
OECD	2/223 (0.90)	TZP_ALL	19/217 (8.76)	9.763 [2.302, 41.411] <.0001	10.604 [2.439, 46.098] <.0001	0.079 [0.039, 0.118] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.1548
N	2/422 (0.47)	TZP_ALL	44/407 (10.81)	22.811 [5.566, 93.478] <.0001	25.455 [6.128, 105.730] <.0001	0.103 [0.072, 0.134] <.0001	
Y	2/162 (1.23)	TZP_ALL	13/177 (7.34)	5.949 [1.363, 25.962] 0.0070	6.341 [1.409, 28.550] 0.0070	0.061 [0.019, 0.103] 0.0070	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Eructation							
Overall	0/584 (0.00)	TZP_ALL	23/584 (3.94)	47.000 [2.862, 771.966] <.0001	48.925 [2.965, 807.405] <.0001	0.039 [0.024, 0.055] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.4676

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 17 of 30

12:59 16JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<40 kg/m2	0/508 (0.00)	TZP_ALL	19/504 (3.77)	39.309 [2.380, 649.287] <.0001	40.848 [2.460, 678.388] <.0001	0.038 [0.021, 0.054] <.0001	
>=40 kg/m2	0/76 (0.00)	TZP_ALL	4/80 (5.00)	8.553 [0.468, 156.209] 0.1207	9.000 [0.476, 170.052] 0.1207	0.050 [0.002, 0.098] 0.1207	
Baseline eGFR Group 1							0.3445
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	2/46 (4.35)	5.645 [0.278, 114.594] 0.2178	5.899 [0.276, 126.125] 0.2178	0.043 [-0.015, 0.102] 0.2178	
>=60 mL/min/1.73m2	0/532 (0.00)	TZP_ALL	21/538 (3.90)	42.521 [2.582, 700.146] <.0001	44.246 [2.673, 732.333] <.0001	0.039 [0.023, 0.055] <.0001	
OECD Countries							0.7131
Non-OECD	0/361 (0.00)	TZP_ALL	16/367 (4.36)	32.461 [1.955, 539.040] <.0001	33.939 [2.028, 567.862] <.0001	0.044 [0.023, 0.064] <.0001	
OECD	0/223 (0.00)	TZP_ALL	7/217 (3.23)	15.414 [0.886, 268.239] 0.0068	15.926 [0.904, 280.583] 0.0068	0.032 [0.009, 0.056] 0.0068	



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.9325
N	0/422 (0.00)	TZP_ALL	12/407 (2.95)	25.920 [1.540, 436.351] 0.0002	26.707 [1.576, 452.568] 0.0002	0.029 [0.013, 0.046] 0.0002	
Y	0/162 (0.00)	TZP_ALL	11/177 (6.21)	21.056 [1.251, 354.468] 0.0009	22.447 [1.312, 384.075] 0.0009	0.062 [0.027, 0.098] 0.0009	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Flatulence							
Overall	1/584 (0.17)	TZP_ALL	22/584 (3.77)	22.000 [2.975, 162.678] <.0001	22.822 [3.066, 169.879] <.0001	0.036 [0.020, 0.052] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.5455
<40 kg/m2	1/508 (0.20)	TZP_ALL	20/504 (3.97)	20.159 [2.716, 149.638] <.0001	20.950 [2.801, 156.708] <.0001	0.038 [0.020, 0.055] <.0001	
>=40 kg/m2	0/76 (0.00)	TZP_ALL	2/80 (2.50)	4.752 [0.232, 97.384] 0.4971	4.873 [0.230, 103.160] 0.4971	0.025 [-0.009, 0.059] 0.4971	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 19 of 30

12:59 16JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline eGFR Group 1							0.6293
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	2/46 (4.35)	5.645 [0.278, 114.594] 0.2178	5.899 [0.276, 126.125] 0.2178	0.043 [-0.015, 0.102] 0.2178	
>=60 mL/min/1.73m2	1/532 (0.19)	TZP_ALL	20/538 (3.72)	19.777 [2.664, 146.834] <.0001	20.502 [2.742, 153.320] <.0001	0.035 [0.019, 0.052] <.0001	
OECD Countries							0.8094
Non-OECD	1/361 (0.28)	TZP_ALL	15/367 (4.09)	14.755 [1.959, 111.117] 0.0005	15.341 [2.016, 116.756] 0.0005	0.038 [0.017, 0.059] 0.0005	
OECD	0/223 (0.00)	TZP_ALL	7/217 (3.23)	15.414 [0.886, 268.239] 0.0068	15.926 [0.904, 280.583] 0.0068	0.032 [0.009, 0.056] 0.0068	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7039
N	1/422 (0.24)	TZP_ALL	13/407 (3.19)	13.479 [1.771, 102.568] 0.0007	13.891 [1.809, 106.678] 0.0007	0.030 [0.012, 0.047] 0.0007	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 20 of 30

12:59 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Y	0/162 (0.00)	TZP_ALL	9/177 (5.08)	17.394 [1.021, 296.483] 0.0038	18.323 [1.058, 317.396] 0.0038	0.051 [0.018, 0.083] 0.0038	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastrooesophageal reflux disease							
Overall	4/584 (0.68)	TZP_ALL	14/584 (2.40)	3.500 [1.159, 10.570] 0.0296	3.561 [1.165, 10.885] 0.0296	0.017 [0.003, 0.031] 0.0296	
Baseline BMI Group 3							0.4961
<40 kg/m2	3/508 (0.59)	TZP_ALL	12/504 (2.38)	4.032 [1.145, 14.201] 0.0199	4.106 [1.152, 14.638] 0.0199	0.018 [0.003, 0.033] 0.0199	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	2/80 (2.50)	1.900 [0.176, 20.526] >.9999	1.923 [0.171, 21.655] >.9999	0.012 [-0.031, 0.055] >.9999	
Baseline eGFR Group 1							0.9374
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	1/46 (2.17)	3.387 [0.141, 81.138] 0.4694	3.462 [0.138, 87.082] 0.4694	0.022 [-0.020, 0.064] 0.4694	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 21 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=60 mL/min/1.73m2	4/532 (0.75)	TZP_ALL	13/538 (2.42)	3.214 [1.055, 9.793] 0.0473	3.269 [1.059, 10.090] 0.0473	0.017 [0.002, 0.032] 0.0473	
OECD Countries							0.7523
Non-OECD	2/361 (0.55)	TZP_ALL	6/367 (1.63)	2.951 [0.600, 14.524] 0.2865	2.983 [0.598, 14.880] 0.2865	0.011 [-0.004, 0.026] 0.2865	
OECD	2/223 (0.90)	TZP_ALL	8/217 (3.69)	4.111 [0.883, 19.139] 0.0594	4.230 [0.888, 20.148] 0.0594	0.028 [0.000, 0.056] 0.0594	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5028
N	3/422 (0.71)	TZP_ALL	7/407 (1.72)	2.419 [0.630, 9.292] 0.2162	2.444 [0.628, 9.517] 0.2162	0.010 [-0.005, 0.025] 0.2162	
Y	1/162 (0.62)	TZP_ALL	7/177 (3.95)	6.407 [0.797, 51.510] 0.0692	6.629 [0.807, 54.482] 0.0692	0.033 [0.002, 0.065] 0.0692	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypoglycaemia							

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 22 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	25/584 (4.28)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	0.120 [0.036, 0.395] <.0001	0.115 [0.035, 0.385] <.0001	-0.038 [-0.055, -0.020] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.8812
<40 kg/m2	23/508 (4.53)	TZP_ALL	3/504 (0.60)	0.131 [0.040, 0.435] <.0001	0.126 [0.038, 0.423] <.0001	-0.039 [-0.059, -0.020] <.0001	
>=40 kg/m2	2/76 (2.63)	TZP_ALL	0/80 (0.00)	0.190 [0.009, 3.895] 0.2357	0.185 [0.009, 3.919] 0.2357	-0.026 [-0.062, 0.010] 0.2357	
Baseline eGFR Group 1							0.7995
<60 mL/min/1.73m2	2/52 (3.85)	TZP_ALL	0/46 (0.00)	0.226 [0.011, 4.584] 0.4967	0.217 [0.010, 4.643] 0.4967	-0.038 [-0.091, 0.014] 0.4967	
>=60 mL/min/1.73m2	23/532 (4.32)	TZP_ALL	3/538 (0.56)	0.129 [0.039, 0.427] <.0001	0.124 [0.037, 0.416] <.0001	-0.038 [-0.056, -0.019] <.0001	
OECD Countries							0.8129

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 23 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Non-OECD	17/361 (4.71)	TZP_ALL	2/367 (0.54)	0.116 [0.027, 0.497] 0.0003	0.111 [0.025, 0.483] 0.0003	-0.042 [-0.065, -0.019] 0.0003	
OECD	8/223 (3.59)	TZP_ALL	1/217 (0.46)	0.128 [0.016, 1.018] 0.0373	0.124 [0.015, 1.003] 0.0373	-0.031 [-0.057, -0.005] 0.0373	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5886
N	13/422 (3.08)	TZP_ALL	2/407 (0.49)	0.160 [0.036, 0.702] 0.0070	0.155 [0.035, 0.693] 0.0070	-0.026 [-0.044, -0.008] 0.0070	
Y	12/162 (7.41)	TZP_ALL	1/177 (0.56)	0.076 [0.010, 0.580] 0.0010	0.071 [0.009, 0.553] 0.0010	-0.068 [-0.110, -0.027] 0.0010	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea							
Overall	7/584 (1.20)	TZP_ALL	124/584 (21.23)	17.714 [8.345, 37.604] <.0001	22.220 [10.276, 48.048] <.0001	0.200 [0.166, 0.235] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.4242

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 24 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<40 kg/m2	6/508 (1.18)	TZP_ALL	111/504 (22.02)	18.647 [8.277, 42.009] <.0001	23.631 [10.283, 54.304] <.0001	0.208 [0.171, 0.246] <.0001	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	13/80 (16.25)	12.350 [1.655, 92.133] 0.0012	14.552 [1.854, 114.229] 0.0012	0.149 [0.065, 0.234] 0.0012	
Baseline eGFR Group 1							0.8287
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	9/46 (19.57)	21.452 [1.283, 358.558] 0.0007	26.600 [1.501, 471.272] 0.0007	0.196 [0.081, 0.310] 0.0007	
>=60 mL/min/1.73m2	7/532 (1.32)	TZP_ALL	115/538 (21.38)	16.245 [7.647, 34.513] <.0001	20.390 [9.406, 44.200] <.0001	0.201 [0.165, 0.237] <.0001	
OECD Countries							0.0982
Non-OECD	3/361 (0.83)	TZP_ALL	89/367 (24.25)	29.182 [9.321, 91.362] <.0001	38.204 [11.963, 122.004] <.0001	0.234 [0.189, 0.279] <.0001	
OECD	4/223 (1.79)	TZP_ALL	35/217 (16.13)	8.992 [3.251, 24.873] <.0001	10.529 [3.673, 30.178] <.0001	0.143 [0.091, 0.195] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 25 of 30

12:59 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5865
N	4/422 (0.95)	TZP_ALL	80/407 (19.66)	20.737 [7.668, 56.083] <.0001	25.566 [9.269, 70.514] <.0001	0.187 [0.147, 0.227] <.0001	
Y	3/162 (1.85)	TZP_ALL	44/177 (24.86)	13.424 [4.251, 42.392] <.0001	17.534 [5.324, 57.750] <.0001	0.230 [0.163, 0.297] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Oedema peripheral							
Overall	13/584 (2.23)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	0.231 [0.066, 0.806] 0.0204	0.227 [0.064, 0.800] 0.0204	-0.017 [-0.030, -0.004] 0.0204	
Baseline BMI Group 3							0.9455
<40 kg/m2	12/508 (2.36)	TZP_ALL	3/504 (0.60)	0.252 [0.072, 0.888] 0.0339	0.248 [0.069, 0.882] 0.0339	-0.018 [-0.032, -0.003] 0.0339	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	0/80 (0.00)	0.317 [0.013, 7.658] 0.4872	0.313 [0.013, 7.793] 0.4872	-0.013 [-0.039, 0.012] 0.4872	



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 26 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline eGFR Group 1							0.3676
<60 mL/min/1.73m2	2/52 (3.85)	TZP_ALL	1/46 (2.17)	0.565 [0.053, 6.031] >.9999	0.556 [0.049, 6.336] >.9999	-0.017 [-0.084, 0.050] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	11/532 (2.07)	TZP_ALL	2/538 (0.37)	0.180 [0.040, 0.807] 0.0120	0.177 [0.039, 0.801] 0.0120	-0.017 [-0.030, -0.004] 0.0120	
OECD Countries							0.3975
Non-OECD	8/361 (2.22)	TZP_ALL	1/367 (0.27)	0.123 [0.015, 0.978] 0.0198	0.121 [0.015, 0.969] 0.0198	-0.019 [-0.036, -0.003] 0.0198	
OECD	5/223 (2.24)	TZP_ALL	2/217 (0.92)	0.411 [0.081, 2.096] 0.4497	0.406 [0.078, 2.113] 0.4497	-0.013 [-0.036, 0.010] 0.4497	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.3386
N	9/422 (2.13)	TZP_ALL	1/407 (0.25)	0.115 [0.015, 0.905] 0.0209	0.113 [0.014, 0.896] 0.0209	-0.019 [-0.033, -0.004] 0.0209	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 27 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Y	4/162 (2.47)	TZP_ALL	2/177 (1.13)	0.458 [0.085, 2.465] 0.4309	0.451 [0.082, 2.498] 0.4309	-0.013 [-0.042, 0.015] 0.4309	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Vomiting							
Overall	4/584 (0.68)	TZP_ALL	59/584 (10.10)	14.750 [5.393, 40.342] <.0001	16.295 [5.879, 45.168] <.0001	0.094 [0.069, 0.120] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.2081
<40 kg/m2	3/508 (0.59)	TZP_ALL	53/504 (10.52)	17.807 [5.601, 56.611] <.0001	19.782 [6.139, 63.743] <.0001	0.099 [0.072, 0.127] <.0001	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	6/80 (7.50)	5.700 [0.702, 46.250] 0.1174	6.081 [0.715, 51.749] 0.1174	0.062 [-0.001, 0.125] 0.1174	
Baseline eGFR Group 1							0.6897
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	8/46 (17.39)	19.194 [1.139, 323.532] 0.0017	23.182 [1.298, 413.929] 0.0017	0.174 [0.064, 0.283] 0.0017	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 28 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=60 mL/min/1.73m2	4/532 (0.75)	TZP_ALL	51/538 (9.48)	12.608 [4.589, 34.637] <.0001	13.823 [4.959, 38.531] <.0001	0.087 [0.061, 0.113] <.0001	
OECD Countries							0.5961
Non-OECD	3/361 (0.83)	TZP_ALL	35/367 (9.54)	11.476 [3.561, 36.979] <.0001	12.580 [3.833, 41.291] <.0001	0.087 [0.056, 0.119] <.0001	
OECD	1/223 (0.45)	TZP_ALL	24/217 (11.06)	24.664 [3.366, 180.722] <.0001	27.606 [3.700, 205.964] <.0001	0.106 [0.063, 0.149] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.3727
N	4/422 (0.95)	TZP_ALL	40/407 (9.83)	10.369 [3.744, 28.718] <.0001	11.390 [4.036, 32.138] <.0001	0.089 [0.058, 0.119] <.0001	
Y	0/162 (0.00)	TZP_ALL	19/177 (10.73)	35.704 [2.173, 586.581] <.0001	39.984 [2.394, 667.887] <.0001	0.107 [0.062, 0.153] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Weight decreased							

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 29 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	0/584 (0.00)	TZP_ALL	16/584 (2.74)	33.000 [1.984, 548.760] <.0001	33.929 [2.031, 566.866] <.0001	0.027 [0.014, 0.041] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.2709
<40 kg/m2	0/508 (0.00)	TZP_ALL	15/504 (2.98)	31.246 [1.875, 520.791] <.0001	32.203 [1.922, 539.672] <.0001	0.030 [0.015, 0.045] <.0001	
>=40 kg/m2	0/76 (0.00)	TZP_ALL	1/80 (1.25)	2.851 [0.118, 68.918] >.9999	2.887 [0.116, 71.960] >.9999	0.013 [-0.012, 0.037] >.9999	
Baseline eGFR Group 1							0.3149
<60 mL/min/1.73m2	0/52 (0.00)	TZP_ALL	1/46 (2.17)	3.387 [0.141, 81.138] 0.4694	3.462 [0.138, 87.082] 0.4694	0.022 [-0.020, 0.064] 0.4694	
>=60 mL/min/1.73m2	0/532 (0.00)	TZP_ALL	15/538 (2.79)	30.655 [1.839, 511.012] <.0001	31.533 [1.882, 528.358] <.0001	0.028 [0.014, 0.042] <.0001	
OECD Countries							0.9771

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 30 of 30  
 12:59 16JUN2023  
 PDPM

Part 3

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Non-OECD	0/361 (0.00)	TZP_ALL	8/367 (2.18)	16.722 [0.969, 288.652] 0.0075	17.095 [0.983, 297.276] 0.0075	0.022 [0.007, 0.037] 0.0075	
OECD	0/223 (0.00)	TZP_ALL	8/217 (3.69)	17.469 [1.014, 300.809] 0.0033	18.136 [1.040, 316.173] 0.0033	0.037 [0.012, 0.062] 0.0033	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6783
N	0/422 (0.00)	TZP_ALL	11/407 (2.70)	23.847 [1.410, 403.346] 0.0004	24.508 [1.439, 417.275] 0.0004	0.027 [0.011, 0.043] 0.0004	
Y	0/162 (0.00)	TZP_ALL	5/177 (2.82)	10.070 [0.561, 180.699] 0.0619	10.362 [0.568, 188.888] 0.0619	0.028 [0.004, 0.053] 0.0619	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_3\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_3\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.9.3: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC**

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 13:34 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC Gastrointestinal disorders							
Overall	2/584 (0.34)	TZP_ALL	18/584 (3.08)	9.000 [2.098, 38.613] 0.0004	9.254 [2.138, 40.067] 0.0004	0.027 [0.013, 0.042] 0.0004	
Baseline BMI Group 2							0.1653
<30 kg/m2	0/182 (0.00)	TZP_ALL	8/177 (4.52)	17.479 [1.016, 300.565] 0.0032	18.304 [1.048, 319.555] 0.0032	0.045 [0.015, 0.076] 0.0032	
>=30 to <35 kg/m2	0/215 (0.00)	TZP_ALL	7/213 (3.29)	15.141 [0.870, 263.439] 0.0072	15.654 [0.888, 275.828] 0.0072	0.033 [0.009, 0.057] 0.0072	
>=35 kg/m2	2/187 (1.07)	TZP_ALL	3/194 (1.55)	1.446 [0.244, 8.556] >.9999	1.453 [0.240, 8.795] >.9999	0.005 [-0.018, 0.028] >.9999	
Baseline BMI Group 3							0.0790
<40 kg/m2	1/508 (0.20)	TZP_ALL	17/504 (3.37)	17.135 [2.289, 128.270] <.0001	17.698 [2.346, 133.497] <.0001	0.032 [0.016, 0.048] <.0001	

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

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 13:34 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/76 (1.32)	TZP_ALL	1/80 (1.25)	0.950 [0.060, 14.920] >.9999	0.949 [0.058, 15.453] >.9999	-0.001 [-0.036, 0.035] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7308
<=8.5%	1/240 (0.42)	TZP_ALL	7/240 (2.92)	7.000 [0.868, 56.461] 0.0680	7.180 [0.877, 58.814] 0.0680	0.025 [0.002, 0.048] 0.0680	
>8.5%	1/344 (0.29)	TZP_ALL	11/344 (3.20)	11.000 [1.428, 84.737] 0.0059	11.330 [1.455, 88.247] 0.0059	0.029 [0.010, 0.049] 0.0059	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5730
No	1/84 (1.19)	TZP_ALL	6/91 (6.59)	5.538 [0.681, 45.053] 0.1196	5.859 [0.690, 49.722] 0.1196	0.054 [-0.002, 0.110] 0.1196	
Yes	1/500 (0.20)	TZP_ALL	12/493 (2.43)	12.170 [1.589, 93.243] 0.0016	12.449 [1.613, 96.109] 0.0016	0.022 [0.008, 0.036] 0.0016	
Baseline eGFR Group 1							0.1978



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

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

13:34 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/52 (1.92)	TZP_ALL	2/46 (4.35)	2.261 [0.212, 24.124] 0.5990	2.318 [0.203, 26.440] 0.5990	0.024 [-0.046, 0.094] 0.5990	
>=60 mL/min/1.73m2	1/532 (0.19)	TZP_ALL	16/538 (2.97)	15.822 [2.106, 118.878] 0.0002	16.276 [2.151, 123.171] 0.0002	0.028 [0.013, 0.043] 0.0002	
Duration of Diabetes							0.7806
<=10 years	0/199 (0.00)	TZP_ALL	4/195 (2.05)	9.184 [0.498, 169.449] 0.0591	9.376 [0.501, 175.320] 0.0591	0.021 [0.001, 0.040] 0.0591	
>10 years	2/385 (0.52)	TZP_ALL	14/389 (3.60)	6.928 [1.585, 30.279] 0.0038	7.149 [1.614, 31.672] 0.0038	0.031 [0.011, 0.051] 0.0038	
Geographic Region 2							0.2873
Europe	0/159 (0.00)	TZP_ALL	2/149 (1.34)	5.334 [0.258, 110.205] 0.2332	5.407 [0.257, 113.552] 0.2332	0.013 [-0.005, 0.032] 0.2332	
Latin America	1/352 (0.28)	TZP_ALL	15/365 (4.11)	14.466 [1.921, 108.932] 0.0005	15.043 [1.976, 114.497] 0.0005	0.038 [0.017, 0.059] 0.0005	

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

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 13:34 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/73 (1.37)	TZP_ALL	1/70 (1.43)	1.043 [0.067, 16.351] >.9999	1.043 [0.064, 17.013] >.9999	0.001 [-0.038, 0.039] >.9999	
Insulin Optimization							0.6162
No (Group 1A)	0/105 (0.00)	TZP_ALL	5/98 (5.10)	11.782 [0.660, 210.304] 0.0248	12.412 [0.677, 227.479] 0.0248	0.051 [0.007, 0.095] 0.0248	
Yes (Group 1B/2)	2/479 (0.42)	TZP_ALL	13/486 (2.67)	6.406 [1.453, 28.237] 0.0070	6.555 [1.471, 29.205] 0.0070	0.023 [0.007, 0.038] 0.0070	
OECD Countries							0.9620
Non-OECD	1/361 (0.28)	TZP_ALL	9/367 (2.45)	8.853 [1.127, 69.520] 0.0207	9.050 [1.141, 71.805] 0.0207	0.022 [0.005, 0.038] 0.0207	
OECD	1/223 (0.45)	TZP_ALL	9/217 (4.15)	9.249 [1.182, 72.386] 0.0100	9.606 [1.207, 76.477] 0.0100	0.037 [0.009, 0.065] 0.0100	
Pooled Age Group 1							0.0414

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

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5

13:34 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	0/420 (0.00)	TZP_ALL	16/428 (3.74)	32.384 [1.949, 538.041] <.0001	33.640 [2.012, 562.552] <.0001	0.037 [0.019, 0.055] <.0001	
>=65 Years	2/164 (1.22)	TZP_ALL	2/156 (1.28)	1.051 [0.150, 7.372] >.9999	1.052 [0.146, 7.561] >.9999	0.001 [-0.024, 0.025] >.9999	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0693
N	1/422 (0.24)	TZP_ALL	17/407 (4.18)	17.627 [2.357, 131.840] <.0001	18.351 [2.431, 138.544] <.0001	0.039 [0.019, 0.059] <.0001	
Y	1/162 (0.62)	TZP_ALL	1/177 (0.56)	0.915 [0.058, 14.513] >.9999	0.915 [0.057, 14.746] >.9999	-0.001 [-0.017, 0.016] >.9999	
Sex							0.8055
Female	1/337 (0.30)	TZP_ALL	11/354 (3.11)	10.472 [1.359, 80.669] 0.0061	10.776 [1.384, 83.924] 0.0061	0.028 [0.009, 0.047] 0.0061	
Male	1/247 (0.40)	TZP_ALL	7/230 (3.04)	7.517 [0.932, 60.630] 0.0319	7.722 [0.943, 63.255] 0.0319	0.026 [0.003, 0.050] 0.0319	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval;; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm\_sg\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm\_sg\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.9.4: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT**

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 12:31 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by PT Hypoglycaemia							
Overall	22/584 (3.77)	TZP_ALL	2/584 (0.34)	0.091 [0.021, 0.385] <.0001	0.088 [0.021, 0.375] <.0001	-0.034 [-0.050, -0.018] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.8866
<30 kg/m2	13/182 (7.14)	TZP_ALL	2/177 (1.13)	0.158 [0.036, 0.691] 0.0063	0.149 [0.033, 0.668] 0.0063	-0.060 [-0.101, -0.020] 0.0063	
>=30 to <35 kg/m2	5/215 (2.33)	TZP_ALL	0/213 (0.00)	0.092 [0.005, 1.649] 0.0611	0.090 [0.005, 1.631] 0.0611	-0.023 [-0.043, -0.003] 0.0611	
>=35 kg/m2	4/187 (2.14)	TZP_ALL	0/194 (0.00)	0.107 [0.006, 1.976] 0.0571	0.105 [0.006, 1.961] 0.0571	-0.021 [-0.042, -0.001] 0.0571	
Baseline BMI Group 3							0.7941
<40 kg/m2	20/508 (3.94)	TZP_ALL	2/504 (0.40)	0.101 [0.024, 0.429] 0.0001	0.097 [0.023, 0.418] 0.0001	-0.035 [-0.053, -0.018] 0.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 12:31 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/76 (2.63)	TZP_ALL	0/80 (0.00)	0.190 [0.009, 3.895] 0.2357	0.185 [0.009, 3.919] 0.2357	-0.026 [-0.062, 0.010] 0.2357	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8917
<=8.5%	10/240 (4.17)	TZP_ALL	1/240 (0.42)	0.100 [0.013, 0.775] 0.0108	0.096 [0.012, 0.758] 0.0108	-0.038 [-0.064, -0.011] 0.0108	
>8.5%	12/344 (3.49)	TZP_ALL	1/344 (0.29)	0.083 [0.011, 0.637] 0.0031	0.081 [0.010, 0.624] 0.0031	-0.032 [-0.052, -0.012] 0.0031	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7254
No	5/84 (5.95)	TZP_ALL	0/91 (0.00)	0.084 [0.005, 1.495] 0.0239	0.079 [0.004, 1.451] 0.0239	-0.060 [-0.110, -0.009] 0.0239	
Yes	17/500 (3.40)	TZP_ALL	2/493 (0.41)	0.119 [0.028, 0.514] 0.0007	0.116 [0.027, 0.504] 0.0007	-0.030 [-0.047, -0.013] 0.0007	
Baseline eGFR Group 1							0.7168

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 12:31 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	2/52 (3.85)	TZP_ALL	0/46 (0.00)	0.226 [0.011, 4.584] 0.4967	0.217 [0.010, 4.643] 0.4967	-0.038 [-0.091, 0.014] 0.4967	
>=60 mL/min/1.73m2	20/532 (3.76)	TZP_ALL	2/538 (0.37)	0.099 [0.023, 0.421] <.0001	0.096 [0.022, 0.411] <.0001	-0.034 [-0.051, -0.017] <.0001	
Duration of Diabetes							0.9308
<=10 years	4/199 (2.01)	TZP_ALL	0/195 (0.00)	0.113 [0.006, 2.092] 0.1232	0.111 [0.006, 2.078] 0.1232	-0.020 [-0.040, -0.001] 0.1232	
>10 years	18/385 (4.68)	TZP_ALL	2/389 (0.51)	0.110 [0.026, 0.471] 0.0002	0.105 [0.024, 0.457] 0.0002	-0.042 [-0.064, -0.019] 0.0002	
Geographic Region 2							0.9653
Europe	4/159 (2.52)	TZP_ALL	0/149 (0.00)	0.119 [0.006, 2.183] 0.1234	0.116 [0.006, 2.165] 0.1234	-0.025 [-0.049, -0.001] 0.1234	
Latin America	16/352 (4.55)	TZP_ALL	2/365 (0.55)	0.121 [0.028, 0.520] 0.0005	0.116 [0.026, 0.507] 0.0005	-0.040 [-0.063, -0.017] 0.0005	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 12:31 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/73 (2.74)	TZP_ALL	0/70 (0.00)	0.209 [0.010, 4.267] 0.4967	0.203 [0.010, 4.301] 0.4967	-0.027 [-0.065, 0.010] 0.4967	
Insulin Optimization							0.8140
No (Group 1A)	5/105 (4.76)	TZP_ALL	0/98 (0.00)	0.097 [0.005, 1.738] 0.0602	0.093 [0.005, 1.700] 0.0602	-0.048 [-0.088, -0.007] 0.0602	
Yes (Group 1B/2)	17/479 (3.55)	TZP_ALL	2/486 (0.41)	0.116 [0.027, 0.499] 0.0003	0.112 [0.026, 0.489] 0.0003	-0.031 [-0.049, -0.014] 0.0003	
OECD Countries							0.6063
Non-OECD	15/361 (4.16)	TZP_ALL	2/367 (0.54)	0.131 [0.030, 0.569] 0.0011	0.126 [0.029, 0.557] 0.0011	-0.036 [-0.058, -0.014] 0.0011	
OECD	7/223 (3.14)	TZP_ALL	0/217 (0.00)	0.069 [0.004, 1.192] 0.0149	0.066 [0.004, 1.169] 0.0149	-0.031 [-0.054, -0.009] 0.0149	
Pooled Age Group 1							0.4507



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 12:31 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	13/420 (3.10)	TZP_ALL	2/428 (0.47)	0.151 [0.034, 0.665] 0.0036	0.147 [0.033, 0.655] 0.0036	-0.026 [-0.044, -0.009] 0.0036	
>=65 Years	9/164 (5.49)	TZP_ALL	0/156 (0.00)	0.055 [0.003, 0.943] 0.0036	0.052 [0.003, 0.906] 0.0036	-0.055 [-0.090, -0.020] 0.0036	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.9881
N	12/422 (2.84)	TZP_ALL	1/407 (0.25)	0.086 [0.011, 0.661] 0.0033	0.084 [0.011, 0.650] 0.0033	-0.026 [-0.043, -0.009] 0.0033	
Y	10/162 (6.17)	TZP_ALL	1/177 (0.56)	0.092 [0.012, 0.707] 0.0041	0.086 [0.011, 0.682] 0.0041	-0.056 [-0.095, -0.017] 0.0041	
Sex							0.4878
Female	15/337 (4.45)	TZP_ALL	1/354 (0.28)	0.063 [0.008, 0.478] 0.0002	0.061 [0.008, 0.463] 0.0002	-0.042 [-0.064, -0.019] 0.0002	
Male	7/247 (2.83)	TZP_ALL	1/230 (0.43)	0.153 [0.019, 1.237] 0.0694	0.150 [0.018, 1.226] 0.0694	-0.024 [-0.046, -0.002] 0.0694	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm\_sg\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm\_sg\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.4.9.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC**

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 12:48 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders							
Overall	24/584 (4.11)	TZP_ALL	4/584 (0.68)	0.167 [0.058, 0.477] 0.0002	0.161 [0.055, 0.467] 0.0002	-0.034 [-0.052, -0.017] 0.0002	
Baseline BMI Group 2							0.7118
<30 kg/m2	14/182 (7.69)	TZP_ALL	3/177 (1.69)	0.220 [0.064, 0.754] 0.0109	0.207 [0.058, 0.733] 0.0109	-0.060 [-0.103, -0.017] 0.0109	
>=30 to <35 kg/m2	6/215 (2.79)	TZP_ALL	0/213 (0.00)	0.078 [0.004, 1.370] 0.0302	0.075 [0.004, 1.348] 0.0302	-0.028 [-0.050, -0.006] 0.0302	
>=35 kg/m2	4/187 (2.14)	TZP_ALL	1/194 (0.52)	0.241 [0.027, 2.136] 0.2079	0.237 [0.026, 2.141] 0.2079	-0.016 [-0.039, 0.007] 0.2079	
Baseline BMI Group 3							0.2733
<40 kg/m2	22/508 (4.33)	TZP_ALL	3/504 (0.60)	0.137 [0.041, 0.456] 0.0001	0.132 [0.039, 0.445] 0.0001	-0.037 [-0.056, -0.018] 0.0001	

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

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 12:48 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/76 (2.63)	TZP_ALL	1/80 (1.25)	0.475 [0.044, 5.131] 0.6130	0.468 [0.042, 5.274] 0.6130	-0.014 [-0.057, 0.030] 0.6130	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.5107
<=8.5%	11/240 (4.58)	TZP_ALL	1/240 (0.42)	0.091 [0.012, 0.699] 0.0058	0.087 [0.011, 0.680] 0.0058	-0.042 [-0.069, -0.014] 0.0058	
>8.5%	13/344 (3.78)	TZP_ALL	3/344 (0.87)	0.231 [0.066, 0.803] 0.0198	0.224 [0.063, 0.793] 0.0198	-0.029 [-0.051, -0.007] 0.0198	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7811
No	5/84 (5.95)	TZP_ALL	1/91 (1.10)	0.185 [0.022, 1.548] 0.1061	0.176 [0.020, 1.535] 0.1061	-0.049 [-0.103, 0.006] 0.1061	
Yes	19/500 (3.80)	TZP_ALL	3/493 (0.61)	0.160 [0.048, 0.538] 0.0008	0.155 [0.046, 0.527] 0.0008	-0.032 [-0.050, -0.014] 0.0008	
Baseline eGFR Group 1							0.2148

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

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 12:48 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	2/52 (3.85)	TZP_ALL	1/46 (2.17)	0.565 [0.053, 6.031] >.9999	0.556 [0.049, 6.336] >.9999	-0.017 [-0.084, 0.050] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	22/532 (4.14)	TZP_ALL	3/538 (0.56)	0.135 [0.041, 0.448] <.0001	0.130 [0.039, 0.437] <.0001	-0.036 [-0.054, -0.018] <.0001	
Duration of Diabetes							0.6926
<=10 years	4/199 (2.01)	TZP_ALL	0/195 (0.00)	0.113 [0.006, 2.092] 0.1232	0.111 [0.006, 2.078] 0.1232	-0.020 [-0.040, -0.001] 0.1232	
>10 years	20/385 (5.19)	TZP_ALL	4/389 (1.03)	0.198 [0.068, 0.574] 0.0007	0.190 [0.064, 0.560] 0.0007	-0.042 [-0.066, -0.017] 0.0007	
Geographic Region 2							0.9159
Europe	4/159 (2.52)	TZP_ALL	0/149 (0.00)	0.119 [0.006, 2.183] 0.1234	0.116 [0.006, 2.165] 0.1234	-0.025 [-0.049, -0.001] 0.1234	
Latin America	18/352 (5.11)	TZP_ALL	4/365 (1.10)	0.214 [0.073, 0.627] 0.0019	0.206 [0.069, 0.614] 0.0019	-0.040 [-0.066, -0.015] 0.0019	

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

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant in at least one treatment arm)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

12:48 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/73 (2.74)	TZP_ALL	0/70 (0.00)	0.209 [0.010, 4.267] 0.4967	0.203 [0.010, 4.301] 0.4967	-0.027 [-0.065, 0.010] 0.4967	
Insulin Optimization							0.6524
No (Group 1A)	5/105 (4.76)	TZP_ALL	1/98 (1.02)	0.214 [0.025, 1.802] 0.2135	0.206 [0.024, 1.797] 0.2135	-0.037 [-0.083, 0.008] 0.2135	
Yes (Group 1B/2)	19/479 (3.97)	TZP_ALL	3/486 (0.62)	0.156 [0.046, 0.522] 0.0004	0.150 [0.044, 0.512] 0.0004	-0.033 [-0.052, -0.015] 0.0004	
OECD Countries							0.9583
Non-OECD	17/361 (4.71)	TZP_ALL	3/367 (0.82)	0.174 [0.051, 0.587] 0.0012	0.167 [0.048, 0.574] 0.0012	-0.039 [-0.063, -0.015] 0.0012	
OECD	7/223 (3.14)	TZP_ALL	1/217 (0.46)	0.147 [0.018, 1.183] 0.0680	0.143 [0.017, 1.171] 0.0680	-0.027 [-0.051, -0.002] 0.0680	
Pooled Age Group 1							0.5833

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

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant in at least one treatment arm)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5

12:48 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	15/420 (3.57)	TZP_ALL	2/428 (0.47)	0.131 [0.030, 0.569] 0.0011	0.127 [0.029, 0.558] 0.0011	-0.031 [-0.050, -0.012] 0.0011	
>=65 Years	9/164 (5.49)	TZP_ALL	2/156 (1.28)	0.234 [0.051, 1.064] 0.0618	0.224 [0.048, 1.052] 0.0618	-0.042 [-0.081, -0.003] 0.0618	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8669
N	12/422 (2.84)	TZP_ALL	2/407 (0.49)	0.173 [0.039, 0.767] 0.0124	0.169 [0.038, 0.759] 0.0124	-0.024 [-0.041, -0.006] 0.0124	
Y	12/162 (7.41)	TZP_ALL	2/177 (1.13)	0.153 [0.035, 0.671] 0.0047	0.143 [0.031, 0.648] 0.0047	-0.063 [-0.106, -0.020] 0.0047	
Sex							0.8973
Female	17/337 (5.04)	TZP_ALL	3/354 (0.85)	0.168 [0.050, 0.568] 0.0010	0.161 [0.047, 0.554] 0.0010	-0.042 [-0.067, -0.017] 0.0010	
Male	7/247 (2.83)	TZP_ALL	1/230 (0.43)	0.153 [0.019, 1.237] 0.0694	0.150 [0.018, 1.226] 0.0694	-0.024 [-0.046, -0.002] 0.0694	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm\_sg\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm\_sg\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-G.4.9.6: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT**

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 13:05 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAEs by PT Hypoglycaemia							
Overall	24/584 (4.11)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	0.125 [0.038, 0.413] <.0001	0.120 [0.036, 0.402] <.0001	-0.036 [-0.053, -0.019] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.7197
<30 kg/m2	14/182 (7.69)	TZP_ALL	3/177 (1.69)	0.220 [0.064, 0.754] 0.0109	0.207 [0.058, 0.733] 0.0109	-0.060 [-0.103, -0.017] 0.0109	
>=30 to <35 kg/m2	6/215 (2.79)	TZP_ALL	0/213 (0.00)	0.078 [0.004, 1.370] 0.0302	0.075 [0.004, 1.348] 0.0302	-0.028 [-0.050, -0.006] 0.0302	
>=35 kg/m2	4/187 (2.14)	TZP_ALL	0/194 (0.00)	0.107 [0.006, 1.976] 0.0571	0.105 [0.006, 1.961] 0.0571	-0.021 [-0.042, -0.001] 0.0571	
Baseline BMI Group 3							0.9028
<40 kg/m2	22/508 (4.33)	TZP_ALL	3/504 (0.60)	0.137 [0.041, 0.456] 0.0001	0.132 [0.039, 0.445] 0.0001	-0.037 [-0.056, -0.018] 0.0001	

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

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 13:05 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/76 (2.63)	TZP_ALL	0/80 (0.00)	0.190 [0.009, 3.895] 0.2357	0.185 [0.009, 3.919] 0.2357	-0.026 [-0.062, 0.010] 0.2357	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7468
<=8.5%	11/240 (4.58)	TZP_ALL	1/240 (0.42)	0.091 [0.012, 0.699] 0.0058	0.087 [0.011, 0.680] 0.0058	-0.042 [-0.069, -0.014] 0.0058	
>8.5%	13/344 (3.78)	TZP_ALL	2/344 (0.58)	0.154 [0.035, 0.677] 0.0068	0.149 [0.033, 0.665] 0.0068	-0.032 [-0.054, -0.010] 0.0068	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5768
No	5/84 (5.95)	TZP_ALL	1/91 (1.10)	0.185 [0.022, 1.548] 0.1061	0.176 [0.020, 1.535] 0.1061	-0.049 [-0.103, 0.006] 0.1061	
Yes	19/500 (3.80)	TZP_ALL	2/493 (0.41)	0.107 [0.025, 0.456] 0.0002	0.103 [0.024, 0.445] 0.0002	-0.034 [-0.052, -0.016] 0.0002	
Baseline eGFR Group 1							0.8205

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

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 13:05 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	2/52 (3.85)	TZP_ALL	0/46 (0.00)	0.226 [0.011, 4.584] 0.4967	0.217 [0.010, 4.643] 0.4967	-0.038 [-0.091, 0.014] 0.4967	
>=60 mL/min/1.73m2	22/532 (4.14)	TZP_ALL	3/538 (0.56)	0.135 [0.041, 0.448] <.0001	0.130 [0.039, 0.437] <.0001	-0.036 [-0.054, -0.018] <.0001	
Duration of Diabetes							0.8162
<=10 years	4/199 (2.01)	TZP_ALL	0/195 (0.00)	0.113 [0.006, 2.092] 0.1232	0.111 [0.006, 2.078] 0.1232	-0.020 [-0.040, -0.001] 0.1232	
>10 years	20/385 (5.19)	TZP_ALL	3/389 (0.77)	0.148 [0.044, 0.496] 0.0002	0.142 [0.042, 0.481] 0.0002	-0.044 [-0.068, -0.020] 0.0002	
Geographic Region 2							0.9604
Europe	4/159 (2.52)	TZP_ALL	0/149 (0.00)	0.119 [0.006, 2.183] 0.1234	0.116 [0.006, 2.165] 0.1234	-0.025 [-0.049, -0.001] 0.1234	
Latin America	18/352 (5.11)	TZP_ALL	3/365 (0.82)	0.161 [0.048, 0.541] 0.0006	0.154 [0.045, 0.527] 0.0006	-0.043 [-0.068, -0.018] 0.0006	

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

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 13:05 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/73 (2.74)	TZP_ALL	0/70 (0.00)	0.209 [0.010, 4.267] 0.4967	0.203 [0.010, 4.301] 0.4967	-0.027 [-0.065, 0.010] 0.4967	
Insulin Optimization							0.4693
No (Group 1A)	5/105 (4.76)	TZP_ALL	1/98 (1.02)	0.214 [0.025, 1.802] 0.2135	0.206 [0.024, 1.797] 0.2135	-0.037 [-0.083, 0.008] 0.2135	
Yes (Group 1B/2)	19/479 (3.97)	TZP_ALL	2/486 (0.41)	0.104 [0.024, 0.443] <.0001	0.100 [0.023, 0.432] <.0001	-0.036 [-0.054, -0.017] <.0001	
OECD Countries							0.7263
Non-OECD	17/361 (4.71)	TZP_ALL	2/367 (0.54)	0.116 [0.027, 0.497] 0.0003	0.111 [0.025, 0.483] 0.0003	-0.042 [-0.065, -0.019] 0.0003	
OECD	7/223 (3.14)	TZP_ALL	1/217 (0.46)	0.147 [0.018, 1.183] 0.0680	0.143 [0.017, 1.171] 0.0680	-0.027 [-0.051, -0.002] 0.0680	
Pooled Age Group 1							0.9793

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

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 13:05 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	15/420 (3.57)	TZP_ALL	2/428 (0.47)	0.131 [0.030, 0.569] 0.0011	0.127 [0.029, 0.558] 0.0011	-0.031 [-0.050, -0.012] 0.0011	
>=65 Years	9/164 (5.49)	TZP_ALL	1/156 (0.64)	0.117 [0.015, 0.911] 0.0200	0.111 [0.014, 0.888] 0.0200	-0.048 [-0.086, -0.011] 0.0200	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5414
N	12/422 (2.84)	TZP_ALL	2/407 (0.49)	0.173 [0.039, 0.767] 0.0124	0.169 [0.038, 0.759] 0.0124	-0.024 [-0.041, -0.006] 0.0124	
Y	12/162 (7.41)	TZP_ALL	1/177 (0.56)	0.076 [0.010, 0.580] 0.0010	0.071 [0.009, 0.553] 0.0010	-0.068 [-0.110, -0.027] 0.0010	
Sex							0.6719
Female	17/337 (5.04)	TZP_ALL	2/354 (0.56)	0.112 [0.026, 0.481] 0.0003	0.107 [0.025, 0.467] 0.0003	-0.045 [-0.069, -0.020] 0.0003	
Male	7/247 (2.83)	TZP_ALL	1/230 (0.43)	0.153 [0.019, 1.237] 0.0694	0.150 [0.018, 1.226] 0.0694	-0.024 [-0.046, -0.002] 0.0694	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm\_sg\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm\_sg\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

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

**Anhang 4-G.5: Jegliche unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Schweregrade „mild“ und „moderat“**

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE, by maximum severity  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 12:29 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity						
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity MILD						
Overall						
	138/584 (23.63)	TZP_ALL	176/584 (30.14)	1.275 [1.054, 1.544] 0.0145	1.394 [1.075, 1.808] 0.0145	0.065 [0.014, 0.116] 0.0145
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity MODERATE						
Overall						
	121/584 (20.72)	TZP_ALL	191/584 (32.71)	1.579 [1.297, 1.922] <.0001	1.860 [1.428, 2.423] <.0001	0.120 [0.070, 0.170] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity SEVERE						
Overall						
	59/584 (10.10)	TZP_ALL	56/584 (9.59)	0.949 [0.671, 1.343] 0.8444	0.944 [0.642, 1.387] 0.8444	-0.005 [-0.039, 0.029] 0.8444

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_bysev\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_bysev\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



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

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (by severity: mild, moderate, severe)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 2  
 10:43 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)						
MILD						
Overall						
	11/584 (1.88)	TZP_ALL	5/584 (0.86)	0.455 [0.159, 1.300] 0.2070	0.450 [0.155, 1.303] 0.2070	-0.010 [-0.024, 0.003] 0.2070
I8F-MC-GPHD Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)						
MODERATE						
Overall						
	1/584 (0.17)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	3.000 [0.313, 28.757] 0.6244	3.010 [0.312, 29.024] 0.6244	0.003 [-0.003, 0.010] 0.6244
I8F-MC-GPHD Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)						
SEVERE						
Overall						

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

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (by severity: mild, moderate, severe)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 10:43 16JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)	1/584 (0.17)	TZP_ALL	0/584 (0.00)	0.333 [0.014, 8.166] >.9999	0.333 [0.014, 8.185] >.9999	-0.002 [-0.005, 0.002] >.9999

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_saccd\_bysev\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_saccd\_bysev\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Potential immediate hypersensitivity

Proportion of patients with potential immediate hypersensitivity (by severity: mild, moderate, severe)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Potential immediate hypersensitivity - by severity						
I8F-MC-GPHD Potential immediate hypersensitivity - by severity MILD						
Overall						
	1/584 (0.17)	TZP_ALL	2/584 (0.34)	2.000 [0.182, 21.996] >.9999	2.003 [0.181, 22.155] >.9999	0.002 [-0.004, 0.008] >.9999

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_pih\_bysev\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_pih\_bysev\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Potential non-immediate hypersensitivity

Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (by severity: mild, moderate, severe)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Potential non-immediate hypersensitivity - by severity						
MILD						
Overall						
	4/584 (0.68)	TZP_ALL	10/584 (1.71)	2.500 [0.789, 7.926] 0.1769	2.526 [0.788, 8.101] 0.1769	0.010 [-0.002, 0.023] 0.1769
I8F-MC-GPHD Potential non-immediate hypersensitivity - by severity						
MODERATE						
Overall						
	2/584 (0.34)	TZP_ALL	5/584 (0.86)	2.500 [0.487, 12.834] 0.4517	2.513 [0.486, 13.005] 0.4517	0.005 [-0.004, 0.014] 0.4517

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_pnh\_bysev\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_pnh\_bysev\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Injection site reactions

Proportion of patients with injection site reactions (by severity: mild, moderate, severe)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1

10:40 16JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Injection site reactions - by severity						
I8F-MC-GPHD Injection site reactions - by severity MILD						
Overall						
	1/584 (0.17)	TZP_ALL	5/584 (0.86)	5.000 [0.586, 42.666] 0.2175	5.035 [0.586, 43.226] 0.2175	0.007 [-0.001, 0.015] 0.2175



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_injr\_bysev\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_injr\_bysev\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Diabetic retinopathy complications

Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (by severity: mild, moderate, severe)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Diabetic retinopathy complications - by severity						
MILD						
Overall						
	3/584 (0.51)	TZP_ALL	2/584 (0.34)	0.667 [0.112, 3.975] >.9999	0.666 [0.111, 3.998] >.9999	-0.002 [-0.009, 0.006] >.9999
I8F-MC-GPHD Diabetic retinopathy complications - by severity						
MODERATE						
Overall						
	2/584 (0.34)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	1.500 [0.252, 8.944] >.9999	1.503 [0.250, 9.026] >.9999	0.002 [-0.006, 0.009] >.9999
I8F-MC-GPHD Diabetic retinopathy complications - by severity						
SEVERE						
Overall						

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

Diabetic retinopathy complications

Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (by severity: mild, moderate, severe)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2

10:37 16JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Diabetic retinopathy complications - by severity	3/584 (0.51)	TZP_ALL	1/584 (0.17)	0.333 [0.035, 3.195] 0.6244	0.332 [0.034, 3.203] 0.6244	-0.003 [-0.010, 0.003] 0.6244

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_retino\_bysev\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_retino\_bysev\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Acute gallbladder disease - Proportion of patients with acute gallbladder disease (any TEAE)

Page 1 of 1

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

17:44 15JUN2023

(safety analysis set : subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Acute gallbladder disease MILD						
Overall						
	2/584 (0.34)	TZP_ALL	2/584 (0.34)	1.000 [0.141, 7.075] >.9999	1.000 [0.140, 7.123] >.9999	0.000 [-0.007, 0.007] >.9999
I8F-MC-GPHD Acute gallbladder disease MODERATE						
Overall						
	0/584 (0.00)	TZP_ALL	5/584 (0.86)	11.000 [0.610, 198.479] 0.0620	11.095 [0.612, 201.104] 0.0620	0.009 [0.001, 0.016] 0.0620
I8F-MC-GPHD Acute gallbladder disease SEVERE						
Overall						
	1/584 (0.17)	TZP_ALL	2/584 (0.34)	2.000 [0.182, 21.996] >.9999	2.003 [0.181, 22.155] >.9999	0.002 [-0.004, 0.008] >.9999

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_agd\_bysev\_2arm\_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_agd\_bysev\_2arm\_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders by severity

Page 1 of 2

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

17:37 19JUN2023

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders - Maximum Severity						
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders - Maximum Severity MILD						
Overall						
	11/584 (1.88)	TZP_ALL	9/584 (1.54)	0.818 [0.342, 1.960] 0.8223	0.815 [0.335, 1.982] 0.8223	-0.003 [-0.018, 0.011] 0.8223
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders - Maximum Severity MODERATE						
Overall						
	2/584 (0.34)	TZP_ALL	8/584 (1.37)	4.000 [0.853, 18.756] 0.1079	4.042 [0.855, 19.114] 0.1079	0.010 [0.000, 0.021] 0.1079
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders - Maximum Severity SEVERE						
Overall						

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

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders by severity

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2

17:37 19JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders - Maximum Severity	1/584 (0.17)	TZP_ALL	3/584 (0.51)	3.000 [0.313, 28.757] 0.6244	3.010 [0.312, 29.024] 0.6244	0.003 [-0.003, 0.010] 0.6244



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_hepato\_bysev\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_hepato\_bysev\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Acute renal events - Proportion of patients with acute renal events (by severity: mild, moderate, severe)

Page 1 of 2

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

17:42 15JUN2023

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Acute renal events MILD						
Overall						
	3/584 (0.51)	TZP_ALL	2/584 (0.34)	0.667 [0.112, 3.975] >.9999	0.666 [0.111, 3.998] >.9999	-0.002 [-0.009, 0.006] >.9999
I8F-MC-GPHD Acute renal events MODERATE						
Overall						
	2/584 (0.34)	TZP_ALL	0/584 (0.00)	0.200 [0.010, 4.157] 0.4996	0.199 [0.010, 4.161] 0.4996	-0.003 [-0.008, 0.001] 0.4996
I8F-MC-GPHD Acute renal events SEVERE						
Overall						

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

Acute renal events - Proportion of patients with acute renal events (by severity: mild, moderate, severe)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 17:42 15JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Acute renal events	0/584 (0.00)	TZP_ALL	1/584 (0.17)	3.000 [0.122, 73.491] >.9999	3.005 [0.122, 73.920] >.9999	0.002 [-0.002, 0.005] >.9999

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_renal\_bysev\_2arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_renal\_bysev\_2arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.6: Zusätzliche Analysen zu den einzelnen Tirzepatid-Studienarmen**

**Anhang 4-G.6.1: HbA<sub>1c</sub>-Wert**

HbA<sub>1c</sub> - Mean change in HbA<sub>1c</sub> from baseline to week 52

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4

14:03 28AUG2023

PDFM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	TZP 5mg Change from		TZP 10mg Change from		TZP 15mg Change from		Lispro Change from	
		Baseline N Average (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 4 (Visit 10)	198 8.90 (0.98)	193 -0.807 (0.043)	193 8.76 (0.97)	189 -0.749 (0.039)	193 8.80 (1.01)	188 -0.706 (0.047)	584 8.84 (0.95)	554 -0.465 (0.026)
	BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%) Week 8 (Visit 14)		192 -1.559 (0.061)		189 -1.516 (0.054)		189 -1.482 (0.057)		557 -1.052 (0.034)
	BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%) Week 12 (Visit 16)		193 -1.977 (0.071)		188 -2.023 (0.059)		187 -1.992 (0.064)		551 -1.391 (0.040)
	BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%) Week 16 (Visit 18)		193 -2.252 (0.073)		187 -2.339 (0.065)		186 -2.328 (0.073)		545 -1.585 (0.045)

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

	BLOOD	193	186	189	535
	Hemoglobin	-2.267	-2.456	-2.475	-1.597
	A1C HPLC -	(0.074)	(0.067)	(0.077)	(0.050)
	VARIANT				
	(%)				
	Week 20				
	(Visit 19)				

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4

14:03 28AUG2023

PDFM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	TZP 5mg Change from Baseline		TZP 10mg Change from Baseline		TZP 15mg Change from Baseline		Lispro Change from Baseline	
		N Average (SD)	Nx LS mean (SE)	N Average (SD)	Nx LS mean (SE)	N Average (SD)	Nx LS mean (SE)	N Average (SD)	Nx LS mean (SE)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 24 (Visit 20)		194 -2.280 (0.077)		189 -2.415 (0.071)		185 -2.537 (0.080)		538 -1.550 (0.052)
	BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%) Week 40 (Visit 22)		188 -2.204 (0.078)		186 -2.341 (0.081)		182 -2.433 (0.095)		524 -1.272 (0.058)
	BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%) Week 52 (Visit 23)		191 -2.070 (0.077)		190 -2.214 (0.086)		185 -2.330 (0.101)		512 -1.163 (0.060)

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 14:03 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt A vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Trt B vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 4 (Visit 10)	-0.342 [-0.44;-0.24] <0.0001 -0.5662 [-0.73;-0.40]	-0.284 [-0.38;-0.19] <0.0001 -0.4821 [-0.65;-0.32]	-0.241 [-0.35;-0.13] <0.0001 -0.3907 [-0.56;-0.22]
	BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%) Week 8 (Visit 14)	-0.507 [-0.64;-0.37] <0.0001 -0.6237 [-0.79;-0.46]	-0.464 [-0.59;-0.34] <0.0001 -0.5879 [-0.76;-0.42]	-0.430 [-0.56;-0.30] <0.0001 -0.5385 [-0.71;-0.37]
	BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%) Week 12 (Visit 16)	-0.586 [-0.75;-0.42] <0.0001 -0.6096 [-0.78;-0.44]	-0.632 [-0.77;-0.49] <0.0001 -0.6903 [-0.86;-0.52]	-0.601 [-0.75;-0.45] <0.0001 -0.6439 [-0.81;-0.47]
	BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%) Week 16 (Visit 18)	-0.667 [-0.84;-0.50] <0.0001 -0.6406 [-0.81;-0.47]	-0.754 [-0.91;-0.60] <0.0001 -0.7446 [-0.92;-0.57]	-0.743 [-0.91;-0.58] <0.0001 -0.7172 [-0.89;-0.55]



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

	BLOOD	-0.670	-0.859	-0.877
	Hemoglobin	[-0.85;-0.49]	[-1.02;-0.69]	[-1.06;-0.70]
	A1C HPLC -	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	VARIANT	-0.5957	-0.7818	-0.7759
	(%)	[-0.76;-0.43]	[-0.95;-0.61]	[-0.95;-0.61]
	Week 20			
	(Visit 19)			

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 14:03 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt A vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Trt B vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 24 (Visit 20)	-0.729 [-0.91;-0.55] <0.0001 -0.6260 [-0.79;-0.46]	-0.865 [-1.04;-0.69] <0.0001 -0.7573 [-0.93;-0.59]	-0.986 [-1.17;-0.80] <0.0001 -0.8429 [-1.02;-0.67]
	BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%) Week 40 (Visit 22)	-0.933 [-1.12;-0.74] <0.0001 -0.7356 [-0.91;-0.56]	-1.069 [-1.27;-0.87] <0.0001 -0.8362 [-1.01;-0.66]	-1.161 [-1.38;-0.94] <0.0001 -0.8807 [-1.06;-0.71]
	BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%) Week 52 (Visit 23)	-0.907 [-1.10;-0.71] <0.0001 -0.7027 [-0.87;-0.53]	-1.051 [-1.26;-0.84] <0.0001 -0.7971 [-0.97;-0.63]	-1.167 [-1.40;-0.94] <0.0001 -0.8547 [-1.03;-0.68]

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error; CVD = cardiovascular disease  
a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model  
Trt A=TZP 5mg; Trt B=TZP 10mg; Trt C=TZP 15mg; Trt D=Lispro  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
For treatment differences, the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects and HbA1c at baseline as a covariate.  
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hbalc\_mmrn\_4arm\_noncvd.sas  
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hbalc\_mmrn\_4arm\_noncvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <=6.5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 01:17 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=572)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	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 10)	13/554	2.3	5mg	10/193	5.2	2.21 (0.98, 4.95) [0.055]	2.27 (0.98, 5.27) [0.056]	0.03 (-0.01, 0.06) [0.099]
			10mg	4/189	2.1	0.90 (0.30, 2.73) [0.855]	0.90 (0.29, 2.79) [0.855]	0.00 (-0.03, 0.02) [0.851]
			15mg	9/188	4.8	2.04 (0.89, 4.70) [0.094]	2.09 (0.88, 4.98) [0.095]	0.02 (-0.01, 0.06) [0.147]
Week 8 (Visit 14)	47/557	8.4	5mg	47/192	24.5	2.90 (2.00, 4.20) [<0.001]	3.52 (2.26, 5.49) [<0.001]	0.16 (0.10, 0.23) [<0.001]
			10mg	49/189	25.9	3.07 (2.13, 4.42) [<0.001]	3.80 (2.44, 5.91) [<0.001]	0.17 (0.11, 0.24) [<0.001]
			15mg	46/189	24.3	2.88 (1.99, 4.18) [<0.001]	3.49 (2.23, 5.46) [<0.001]	0.16 (0.09, 0.22) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_noncvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <=6.5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 01:17 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=572)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 12 (Visit 16)	97/551	17.6	5mg	84/193	43.5	2.47 (1.94, 3.15) [ $<0.001$ ]	3.61 (2.52, 5.17) [ $<0.001$ ]	0.26 (0.18, 0.34) [ $<0.001$ ]
			10mg	95/188	50.5	2.87 (2.28, 3.61) [ $<0.001$ ]	4.78 (3.33, 6.85) [ $<0.001$ ]	0.33 (0.25, 0.41) [ $<0.001$ ]
			15mg	83/187	44.4	2.52 (1.98, 3.21) [ $<0.001$ ]	3.74 (2.60, 5.37) [ $<0.001$ ]	0.27 (0.19, 0.35) [ $<0.001$ ]
Week 16 (Visit 18)	148/545	27.2	5mg	103/193	53.4	1.97 (1.62, 2.38) [ $<0.001$ ]	3.07 (2.19, 4.31) [ $<0.001$ ]	0.26 (0.18, 0.34) [ $<0.001$ ]
			10mg	118/187	63.1	2.32 (1.95, 2.77) [ $<0.001$ ]	4.59 (3.23, 6.52) [ $<0.001$ ]	0.36 (0.28, 0.44) [ $<0.001$ ]
			15mg	113/186	60.8	2.24 (1.87, 2.68) [ $<0.001$ ]	4.15 (2.93, 5.89) [ $<0.001$ ]	0.34 (0.26, 0.42) [ $<0.001$ ]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_noncvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <=6.5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 01:17 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=572)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 20 (Visit 19)	169/535	31.6	5mg	108/193	56.0	1.77(1.48,2.11) [<0.001]	2.75(1.96,3.86) [<0.001]	0.24(0.16,0.32) [<0.001]
			10mg	124/186	66.7	2.11(1.80,2.48) [<0.001]	4.33(3.04,6.18) [<0.001]	0.35(0.27,0.43) [<0.001]
			15mg	132/189	69.8	2.21(1.89,2.58) [<0.001]	5.02(3.50,7.19) [<0.001]	0.38(0.31,0.46) [<0.001]
Week 24 (Visit 20)	149/538	27.7	5mg	108/194	55.7	2.01(1.67,2.42) [<0.001]	3.28(2.33,4.61) [<0.001]	0.28(0.20,0.36) [<0.001]
			10mg	130/189	68.8	2.48(2.10,2.93) [<0.001]	5.75(4.01,8.25) [<0.001]	0.41(0.33,0.49) [<0.001]
			15mg	133/185	71.9	2.60(2.20,3.06) [<0.001]	6.68(4.60,9.69) [<0.001]	0.44(0.37,0.52) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_noncvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <=6.5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 01:17 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=572)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 40 (Visit 22)	127/524	24.2	5mg	103/188	54.8	2.26 (1.85, 2.76) [ $<0.001$ ]	3.79 (2.67, 5.37) [ $<0.001$ ]	0.31 (0.23, 0.39) [ $<0.001$ ]
			10mg	129/186	69.4	2.86 (2.39, 3.42) [ $<0.001$ ]	7.07 (4.89, 10.24) [ $<0.001$ ]	0.45 (0.38, 0.53) [ $<0.001$ ]
			15mg	133/182	73.1	3.02 (2.53, 3.59) [ $<0.001$ ]	8.48 (5.78, 12.45) [ $<0.001$ ]	0.49 (0.41, 0.56) [ $<0.001$ ]
Week 52 (Visit 23)	113/512	22.1	5mg	95/191	49.7	2.25 (1.82, 2.80) [ $<0.001$ ]	3.49 (2.46, 4.97) [ $<0.001$ ]	0.28 (0.20, 0.36) [ $<0.001$ ]
			10mg	120/190	63.2	2.86 (2.35, 3.48) [ $<0.001$ ]	6.05 (4.22, 8.69) [ $<0.001$ ]	0.41 (0.33, 0.49) [ $<0.001$ ]
			15mg	122/185	65.9	2.99 (2.46, 3.62) [ $<0.001$ ]	6.84 (4.73, 9.89) [ $<0.001$ ]	0.44 (0.36, 0.52) [ $<0.001$ ]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_noncvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <5.7% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=572)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro						
	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 10)	1/554	0.2	5mg	0/193	0.0	0.00 (0.00, ) [1.000]	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]			
			10mg	1/189	0.5				2.93 (0.18, 46.63) [0.446]	2.94 (0.18, 47.26) [0.446]	- (-, -) [-]
			15mg	2/188	1.1				5.89 (0.54, 64.63) [0.147]	5.95 (0.54, 65.95) [0.146]	- (-, -) [-]
Week 8 (Visit 14)	1/557	0.2	5mg	3/192	1.6	8.70 (0.91, 83.17) [0.060]	8.83 (0.91, 85.35) [0.060]	0.01 (0.00, 0.03) [0.130]			
			10mg	4/189	2.1	11.79 (1.33, 104.82) [0.027]	12.02 (1.34, 108.23) [0.027]	0.02 (0.00, 0.04) [0.068]			
			15mg	3/189	1.6	8.84 (0.93, 84.49) [0.058]	8.97 (0.93, 86.74) [0.058]	0.01 (0.00, 0.03) [0.129]			

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_noncvd.rtf



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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <5.7% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=572)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 12 (Visit 16)	6/551	1.1	5mg	14/193	7.3	6.66 (2.60,17.09) [<0.001]	7.10 (2.69,18.76) [<0.001]	0.06 (0.02,0.10) [0.001]
			10mg	10/188	5.3	4.88 (1.80,13.26) [0.002]	5.10 (1.83,14.24) [0.002]	0.04 (0.01,0.08) [0.013]
			15mg	15/187	8.0	7.37 (2.90,18.71) [<0.001]	7.92 (3.03,20.73) [<0.001]	0.07 (0.03,0.11) [<0.001]
Week 16 (Visit 18)	8/545	1.5	5mg	25/193	13.0	8.82 (4.05,19.23) [<0.001]	9.99 (4.42,22.56) [<0.001]	0.11 (0.07,0.16) [<0.001]
			10mg	28/187	15.0	10.20 (4.73,21.99) [<0.001]	11.82 (5.28,26.45) [<0.001]	0.14 (0.08,0.19) [<0.001]
			15mg	31/186	16.7	11.35 (5.31,24.26) [<0.001]	13.42 (6.05,29.80) [<0.001]	0.15 (0.10,0.21) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_noncvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <5.7% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=572)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 20 (Visit 19)	17/535	3.2	5mg	31/193	16.1	5.05 (2.86, 8.92) [ $<0.001$ ]	5.83 (3.15, 10.81) [ $<0.001$ ]	0.13 (0.07, 0.18) [ $<0.001$ ]
			10mg	36/186	19.4	6.09 (3.51, 10.58) [ $<0.001$ ]	7.31 (3.99, 13.39) [ $<0.001$ ]	0.16 (0.10, 0.22) [ $<0.001$ ]
			15mg	46/189	24.3	7.66 (4.50, 13.03) [ $<0.001$ ]	9.80 (5.45, 17.62) [ $<0.001$ ]	0.21 (0.15, 0.27) [ $<0.001$ ]
Week 24 (Visit 20)	17/538	3.2	5mg	31/194	16.0	5.06 (2.86, 8.93) [ $<0.001$ ]	5.83 (3.14, 10.80) [ $<0.001$ ]	0.13 (0.07, 0.18) [ $<0.001$ ]
			10mg	34/189	18.0	5.69 (3.26, 9.95) [ $<0.001$ ]	6.72 (3.66, 12.36) [ $<0.001$ ]	0.15 (0.09, 0.21) [ $<0.001$ ]
			15mg	48/185	25.9	8.21 (4.85, 13.91) [ $<0.001$ ]	10.74 (5.99, 19.26) [ $<0.001$ ]	0.23 (0.16, 0.29) [ $<0.001$ ]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_noncvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <5.7% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=572)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 40 (Visit 22)	9/524	1.7	5mg	30/188	16.0	9.29(4.50,19.20) [<0.001]	10.86(5.05,23.37) [<0.001]	0.14(0.09,0.20) [<0.001]
			10mg	29/186	15.6	9.08(4.38,18.82) [<0.001]	10.57(4.90,22.80) [<0.001]	0.14(0.09,0.19) [<0.001]
			15mg	57/182	31.3	18.23(9.21,36.08) [<0.001]	26.09(12.58,54.13) [<0.001]	0.30(0.23,0.36) [<0.001]
Week 52 (Visit 23)	11/512	2.1	5mg	26/191	13.6	6.34(3.19,12.57) [<0.001]	7.18(3.47,14.84) [<0.001]	0.11(0.06,0.16) [<0.001]
			10mg	32/190	16.8	7.84(4.03,15.24) [<0.001]	9.22(4.54,18.72) [<0.001]	0.15(0.09,0.20) [<0.001]
			15mg	55/185	29.7	13.84(7.41,25.86) [<0.001]	19.27(9.81,37.86) [<0.001]	0.28(0.21,0.34) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_noncvd.rtf

**Anhang 4-G.6.2: Körpergewicht**

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4

14:02 28AUG2023

PDFM

Study	Parameter group label	Endpoint	Visit	TZP 5mg Change from		TZP 10mg Change from		TZP 15mg Change from		Lispro Change from		
				Baseline N	Baseline Nx	Baseline N	Baseline Nx	Baseline N	Baseline Nx	Baseline N	Baseline Nx	
				Average (SD)	LS mean (SE)	Average (SD)	LS mean (SE)	Average (SD)	LS mean (SE)	Average (SD)	LS mean (SE)	
Weight (kg)			Week 4 (Visit 10)	198 92.38 (17.81)	195 -1.688 (0.134)	193 87.48 (18.43)	191 -1.491 (0.137)	193 90.36 (18.98)	190 -1.469 (0.142)	584 90.48 (18.27)	560 0.592 (0.066)	
			Weight (kg)		193 -3.193 (0.188)		190 -3.070 (0.178)		192 -3.159 (0.191)		562 1.505 (0.103)	
			Week 8 (Visit 14)		194 -4.100 (0.227)		191 -4.497 (0.221)		190 -4.646 (0.242)		553 2.202 (0.125)	
			Weight (kg)		194 -4.857 (0.264)		189 -5.897 (0.264)		191 -5.968 (0.305)		550 2.831 (0.151)	
			Week 12 (Visit 16)		193 -5.216 (0.309)		188 -6.743 (0.322)		189 -7.247 (0.360)		541 3.184 (0.175)	
			Weight (kg)									
			Week 20 (Visit 19)									

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4

14:02 28AUG2023

PDFM

Study	Parameter group label	Endpoint	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Lispro	
				Baseline N	Change from Baseline Nx	Baseline N	Change from Baseline Nx	Baseline N	Change from Baseline Nx	Baseline N	Change from Baseline Nx
				Average (SD)	LS mean (SE)	Average (SD)	LS mean (SE)	Average (SD)	LS mean (SE)	Average (SD)	LS mean (SE)
Weight (kg)			Week 24 (Visit 20)	193	-5.695 (0.334)	189	-7.528 (0.359)	186	-8.398 (0.405)	541	3.454 (0.187)
			Weight (kg) Week 32 (Visit 21)	191	-6.000 (0.394)	189	-8.303 (0.417)	186	-9.802 (0.499)	530	3.806 (0.207)
			Weight (kg) Week 40 (Visit 22)	190	-6.576 (0.405)	189	-8.983 (0.462)	186	-10.514 (0.564)	529	3.818 (0.233)
			Weight (kg) Week 52 (Visit 23)	190	-6.804 (0.442)	190	-9.531 (0.514)	186	-11.049 (0.621)	515	3.767 (0.253)

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 14:02 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt A vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Trt B vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]
Weight (kg)	Week 4 (Visit 10)	-2.281 [-2.57;-1.99] <0.0001 -1.3884 [-1.57;-1.21]	-2.083 [-2.38;-1.79] <0.0001 -1.2656 [-1.44;-1.09]	-2.061 [-2.37;-1.75] <0.0001 -1.2368 [-1.41;-1.06]
	Weight (kg) Week 8 (Visit 14)	-4.699 [-5.12;-4.28] <0.0001 -1.8878 [-2.08;-1.70]	-4.575 [-4.98;-4.17] <0.0001 -1.8691 [-2.06;-1.68]	-4.664 [-5.09;-4.24] <0.0001 -1.8666 [-2.06;-1.68]
	Weight (kg) Week 12 (Visit 16)	-6.302 [-6.81;-5.79] <0.0001 -2.0969 [-2.29;-1.90]	-6.698 [-7.20;-6.20] <0.0001 -2.2520 [-2.45;-2.05]	-6.847 [-7.38;-6.31] <0.0001 -2.2438 [-2.44;-2.04]
	Weight (kg) Week 16 (Visit 18)	-7.688 [-8.29;-7.09] <0.0001 -2.1535 [-2.35;-1.96]	-8.728 [-9.32;-8.13] <0.0001 -2.4535 [-2.66;-2.25]	-8.799 [-9.47;-8.13] <0.0001 -2.3658 [-2.57;-2.16]
	Weight (kg) Week 20 (Visit 19)	-8.400 [-9.10;-7.70] <0.0001 -2.0353 [-2.23;-1.84]	-9.927 [-10.64;-9.21] <0.0001 -2.3866 [-2.59;-2.18]	-10.431 [-11.22;-9.65] <0.0001 -2.4191 [-2.63;-2.21]

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

4-arm: T2P 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4

14:02 28AUG2023

PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt A vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Trt B vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt D Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]
Weight (kg)	Week 24 (Visit 20)	-9.150 [-9.90;-8.40] <0.0001 -2.0657 [-2.26;-1.87]	-10.983 [-11.78;-10.19] <0.0001 -2.4362 [-2.64;-2.23]	-11.853 [-12.73;-10.98] <0.0001 -2.5334 [-2.74;-2.32]
	Weight (kg) Week 32 (Visit 21)	-9.806 [-10.68;-8.93] <0.0001 -1.9814 [-2.18;-1.79]	-12.109 [-13.02;-11.20] <0.0001 -2.4063 [-2.61;-2.20]	-13.607 [-14.67;-12.55] <0.0001 -2.5381 [-2.75;-2.33]
	Weight (kg) Week 40 (Visit 22)	-10.394 [-11.31;-9.48] <0.0001 -1.9193 [-2.11;-1.73]	-12.801 [-13.82;-11.79] <0.0001 -2.2713 [-2.47;-2.07]	-14.332 [-15.53;-13.13] <0.0001 -2.3699 [-2.58;-2.16]
	Weight (kg) Week 52 (Visit 23)	-10.571 [-11.57;-9.57] <0.0001 -1.8104 [-2.00;-1.62]	-13.298 [-14.42;-12.18] <0.0001 -2.1695 [-2.37;-1.97]	-14.816 [-16.13;-13.50] <0.0001 -2.2538 [-2.46;-2.05]

---

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

```
CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with
observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error; CVD = cardiovascular disease
a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model
Trt A=TZP 5mg; Trt B=TZP 10mg; Trt C=TZP 15mg; Trt D=Lispro
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for
unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid
revascularization, or documented coronary artery disease.
For treatment differences, the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country, baseline
HbA1c (<=8.5%, >8.5% [<=69, >69 mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects, and body weight at baseline as a
covariate.
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass6_amnog/programs/stat/tfl/t_gba_wt_mmr_4arm_noncvd.sas
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass6_amnog/output/shared/t_gba_wt_mmr_4arm_noncvd.rtf
```



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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	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 10)	2/560	0.4	5mg	10/195	5.1	14.36 (3.17, 64.96) [ $<0.001$ ]	15.08 (3.27, 69.46) [ $<0.001$ ]	0.05 (0.02, 0.08) [0.003]
			10mg	14/191	7.3	20.52 (4.71, 89.48) [ $<0.001$ ]	22.07 (4.97, 98.04) [ $<0.001$ ]	0.07 (0.03, 0.11) [ $<0.001$ ]
			15mg	10/190	5.3	14.74 (3.26, 66.66) [ $<0.001$ ]	15.50 (3.36, 71.40) [ $<0.001$ ]	0.05 (0.02, 0.08) [0.003]
Week 8 (Visit 14)	6/562	1.1	5mg	53/193	27.5	25.72 (11.24, 58.88) [ $<0.001$ ]	35.08 (14.78, 83.26) [ $<0.001$ ]	0.26 (0.20, 0.33) [ $<0.001$ ]
			10mg	56/190	29.5	27.61 (12.09, 63.04) [ $<0.001$ ]	38.73 (16.34, 91.77) [ $<0.001$ ]	0.28 (0.22, 0.35) [ $<0.001$ ]
			15mg	57/192	29.7	27.81 (12.18, 63.46) [ $<0.001$ ]	39.13 (16.52, 92.64) [ $<0.001$ ]	0.29 (0.22, 0.35) [ $<0.001$ ]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 12 (Visit 16)	6/553	1.1	5mg	86/194	44.3	40.86(18.15,91.96) [<0.001]	72.60(30.94,170.35) [<0.001]	0.43(0.36,0.50) [<0.001]
			10mg	99/191	51.8	47.77(21.31,107.11) [<0.001]	98.10(41.80,230.25) [<0.001]	0.51(0.44,0.58) [<0.001]
			15mg	98/190	51.6	47.54(21.20,106.61) [<0.001]	97.11(41.37,227.97) [<0.001]	0.50(0.43,0.58) [<0.001]
Week 16 (Visit 18)	5/550	0.9	5mg	97/194	50.0	55.00(22.73,133.10) [<0.001]	109.00(43.25,274.72) [<0.001]	0.49(0.42,0.56) [<0.001]
			10mg	123/189	65.1	71.59(29.73,172.38) [<0.001]	203.14(80.15,514.82) [<0.001]	0.64(0.57,0.71) [<0.001]
			15mg	119/191	62.3	68.53(28.44,165.14) [<0.001]	180.15(71.23,455.64) [<0.001]	0.61(0.54,0.68) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 20 (Visit 19)	11/541	2.0	5mg	106/193	54.9	27.01(14.84,49.16) [<0.001]	58.70(30.31,113.69) [<0.001]	0.53(0.46,0.60) [<0.001]
			10mg	133/188	70.7	34.79(19.25,62.90) [<0.001]	116.51(59.34,228.76) [<0.001]	0.69(0.62,0.75) [<0.001]
			15mg	132/189	69.8	34.35(19.00,62.11) [<0.001]	111.58(56.92,218.71) [<0.001]	0.68(0.61,0.74) [<0.001]
Week 24 (Visit 20)	16/541	3.0	5mg	114/193	59.1	19.97(12.15,32.82) [<0.001]	47.35(26.66,84.08) [<0.001]	0.56(0.49,0.63) [<0.001]
			10mg	141/189	74.6	25.23(15.46,41.17) [<0.001]	96.39(53.13,174.85) [<0.001]	0.72(0.65,0.78) [<0.001]
			15mg	141/186	75.8	25.63(15.71,41.82) [<0.001]	102.81(56.42,187.34) [<0.001]	0.73(0.67,0.79) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 32 (Visit 21)	15/530	2.8	5mg	112/191	58.6	20.72 (12.41,34.60) [ $<0.001$ ]	48.68 (27.02,87.69) [ $<0.001$ ]	0.56 (0.49,0.63) [ $<0.001$ ]
			10mg	143/189	75.7	26.73 (16.13,44.31) [ $<0.001$ ]	106.73 (57.91,196.73) [ $<0.001$ ]	0.73 (0.67,0.79) [ $<0.001$ ]
			15mg	144/186	77.4	27.35 (16.51,45.32) [ $<0.001$ ]	117.71 (63.46,218.34) [ $<0.001$ ]	0.75 (0.68,0.81) [ $<0.001$ ]
Week 40 (Visit 22)	27/529	5.1	5mg	111/190	58.4	11.45 (7.78,16.85) [ $<0.001$ ]	26.12 (16.12,42.34) [ $<0.001$ ]	0.53 (0.46,0.61) [ $<0.001$ ]
			10mg	143/189	75.7	14.82 (10.18,21.60) [ $<0.001$ ]	57.80 (34.70,96.27) [ $<0.001$ ]	0.71 (0.64,0.77) [ $<0.001$ ]
			15mg	144/186	77.4	15.17 (10.42,22.08) [ $<0.001$ ]	63.75 (37.98,106.98) [ $<0.001$ ]	0.72 (0.66,0.79) [ $<0.001$ ]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 52 (Visit 23)	34/515	6.6	5mg	120/190	63.2	9.57(6.79,13.47) [<0.001]	24.25(15.37,38.26) [<0.001]	0.57(0.49,0.64) [<0.001]
			10mg	147/190	77.4	11.72(8.39,16.36) [<0.001]	48.36(29.74,78.65) [<0.001]	0.71(0.64,0.77) [<0.001]
			15mg	143/186	76.9	11.65(8.34,16.27) [<0.001]	47.05(28.91,76.57) [<0.001]	0.70(0.64,0.77) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=10% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	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 10)	0/560	0.0	5mg	1/195	0.5	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.03 (-0.07,0.12) [0.585]*
			10mg	0/191	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.00 (-0.16,0.16) [1.000]*
			15mg	1/190	0.5	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.03 (-0.07,0.12) [0.583]*
Week 8 (Visit 14)	2/562	0.4	5mg	4/193	2.1	5.82(1.08,31.55) [0.041]	5.93(1.08,32.61) [0.041]	0.02(0.00,0.04) [0.104]
			10mg	3/190	1.6	4.44(0.75,26.35) [0.101]	4.49(0.74,27.09) [0.101]	0.01(-0.01,0.03) [0.193]
			15mg	2/192	1.0	2.93(0.42,20.64) [0.281]	2.95(0.41,21.07) [0.281]	0.01(-0.01,0.02) [0.376]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=10% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro					
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c		
Week 12 (Visit 16)	1/553	0.2	5mg	12/194	6.2	34.21(4.48,261.34) [<0.001]	36.40(4.70,281.83) [<0.001]	0.06(0.03,0.09) [<0.001]		
			10mg	19/191	9.9				60.98(8.10,458.80) [<0.001]	0.10(0.06,0.14) [<0.001]
			15mg	21/190	11.1				61.12(8.28,451.31) [<0.001]	0.11(0.06,0.15) [<0.001]
Week 16 (Visit 18)	3/550	0.5	5mg	27/194	13.9	25.52(7.83,83.16) [<0.001]	29.48(8.83,98.40) [<0.001]	0.13(0.08,0.18) [<0.001]		
			10mg	49/189	25.9				47.53(14.99,150.70) [<0.001]	0.25(0.19,0.32) [<0.001]
			15mg	51/191	26.7				48.95(15.46,155.02) [<0.001]	0.26(0.20,0.32) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=10% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro						
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c			
Week 20 (Visit 19)	4/541	0.7	5mg	32/193	16.6	22.42(8.04,62.59) [<0.001]	26.68(9.30,76.58) [<0.001]	0.16(0.11,0.21) [<0.001]			
			10mg	62/188	33.0				44.60(16.45,120.93) [<0.001]	66.06(23.59,184.95) [<0.001]	0.32(0.25,0.39) [<0.001]
			15mg	69/189	36.5				49.38(18.27,133.46) [<0.001]	77.19(27.64,215.63) [<0.001]	0.36(0.29,0.43) [<0.001]
Week 24 (Visit 20)	3/541	0.6	5mg	39/193	20.2	36.44(11.39,116.56) [<0.001]	45.42(13.85,148.97) [<0.001]	0.20(0.14,0.25) [<0.001]			
			10mg	76/189	40.2				72.51(23.15,227.14) [<0.001]	120.61(37.38,389.16) [<0.001]	0.40(0.33,0.47) [<0.001]
			15mg	83/186	44.6				80.47(25.74,251.55) [<0.001]	144.51(44.81,466.07) [<0.001]	0.44(0.37,0.51) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_noncvd.rtf



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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=10% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro						
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c			
Week 32 (Visit 21)	3/530	0.6	5mg	44/191	23.0	40.70 (12.79, 129.53) [ $<0.001$ ]	52.58 (16.10, 171.76) [ $<0.001$ ]	0.22 (0.16, 0.28) [ $<0.001$ ]			
			10mg	86/189	45.5				80.39 (25.73, 251.13) [ $<0.001$ ]	146.67 (45.51, 472.75) [ $<0.001$ ]	0.45 (0.38, 0.52) [ $<0.001$ ]
			15mg	96/186	51.6				91.18 (29.25, 284.23) [ $<0.001$ ]	187.38 (58.12, 604.13) [ $<0.001$ ]	0.51 (0.44, 0.58) [ $<0.001$ ]
Week 40 (Visit 22)	9/529	1.7	5mg	56/190	29.5	17.32 (8.74, 34.33) [ $<0.001$ ]	24.15 (11.65, 50.06) [ $<0.001$ ]	0.28 (0.21, 0.34) [ $<0.001$ ]			
			10mg	93/189	49.2				28.92 (14.89, 56.17) [ $<0.001$ ]	55.97 (27.30, 114.76) [ $<0.001$ ]	0.48 (0.40, 0.55) [ $<0.001$ ]
			15mg	103/186	55.4				32.55 (16.82, 63.00) [ $<0.001$ ]	71.70 (34.91, 147.24) [ $<0.001$ ]	0.54 (0.46, 0.61) [ $<0.001$ ]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=10% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 52 (Visit 23)	11/515	2.1	5mg	63/190	33.2	15.52(8.36,28.81) [<0.001]	22.73(11.64,44.39) [<0.001]	0.31(0.24,0.38) [<0.001]
			10mg	96/190	50.5	23.66(12.97,43.16) [<0.001]	46.79(24.15,90.68) [<0.001]	0.48(0.41,0.56) [<0.001]
			15mg	104/186	55.9	26.18(14.39,47.62) [<0.001]	58.11(29.92,112.86) [<0.001]	0.54(0.47,0.61) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=15% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	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 10)	0/560	0.0	5mg	0/195	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]
			10mg	0/191	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]
			15mg	0/190	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]
Week 8 (Visit 14)	0/562	0.0	5mg	0/193	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.00(-0.16,0.16) [1.000]*
			10mg	0/190	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.00(-0.16,0.16) [1.000]*
			15mg	1/192	0.5	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.03(-0.07,0.12) [0.583]*

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_noncvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=15% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 12 (Visit 16)	1/553	0.2	5mg	2/194	1.0	5.70 (0.52, 62.52) [0.154]	5.75 (0.52, 63.77) [0.154]	0.01 (-0.01, 0.02) [0.255]
			10mg	2/191	1.0	5.79 (0.53, 63.50) [0.151]	5.84 (0.53, 64.79) [0.151]	0.01 (-0.01, 0.02) [0.253]
			15mg	1/190	0.5	2.91 (0.18, 46.30) [0.449]	2.92 (0.18, 46.92) [0.449]	0.00 (-0.01, 0.01) [0.534]
Week 16 (Visit 18)	1/550	0.2	5mg	3/194	1.5	8.51 (0.89, 81.28) [0.063]	8.62 (0.89, 83.39) [0.063]	0.01 (0.00, 0.03) [0.131]
			10mg	9/189	4.8	26.19 (3.34, 205.36) [0.002]	27.45 (3.45, 218.15) [0.002]	0.05 (0.02, 0.08) [0.003]
			15mg	10/191	5.2	28.80 (3.71, 223.47) [0.001]	30.33 (3.86, 238.57) [0.001]	0.05 (0.02, 0.08) [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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=15% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 20 (Visit 19)	1/541	0.2	5mg	8/193	4.1	22.42 (2.82,178.13) [0.003]	23.35 (2.90,187.95) [0.003]	0.04 (0.01,0.07) [0.006]
			10mg	17/188	9.0	48.92 (6.56,365.09) [<0.001]	53.68 (7.09,406.35) [<0.001]	0.09 (0.05,0.13) [<0.001]
			15mg	24/189	12.7	68.70 (9.36,504.33) [<0.001]	78.54 (10.55,585.01) [<0.001]	0.13 (0.08,0.17) [<0.001]
Week 24 (Visit 20)	1/541	0.2	5mg	11/193	5.7	30.83 (4.01,237.25) [<0.001]	32.64 (4.18,254.54) [<0.001]	0.06 (0.02,0.09) [0.001]
			10mg	31/189	16.4	88.74 (12.20,645.54) [<0.001]	105.95 (14.35,782.23) [<0.001]	0.16 (0.11,0.22) [<0.001]
			15mg	37/186	19.9	107.62 (14.87,778.89) [<0.001]	134.09 (18.25,985.41) [<0.001]	0.20 (0.14,0.25) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=15% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 32 (Visit 21)	1/530	0.2	5mg	19/191	9.9	52.72 (7.11,391.16) [<0.001]	58.44 (7.77,439.72) [<0.001]	0.10 (0.05,0.14) [<0.001]
			10mg	41/189	21.7	114.97 (15.93,830.03) [<0.001]	146.55 (19.99,1074.29) [<0.001]	0.22 (0.16,0.27) [<0.001]
			15mg	61/186	32.8	173.82 (24.27,1245.01) [<0.001]	258.15 (35.45,1880.12) [<0.001]	0.33 (0.26,0.39) [<0.001]
Week 40 (Visit 22)	3/529	0.6	5mg	23/190	12.1	21.35 (6.48,70.28) [<0.001]	24.15 (7.16,81.44) [<0.001]	0.12 (0.07,0.16) [<0.001]
			10mg	49/189	25.9	45.72 (14.42,144.93) [<0.001]	61.37 (18.85,199.81) [<0.001]	0.25 (0.19,0.32) [<0.001]
			15mg	70/186	37.6	66.36 (21.15,208.21) [<0.001]	105.80 (32.74,341.90) [<0.001]	0.37 (0.30,0.44) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_noncvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=15% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=575)		TZP 5/10/15mg (N=584)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 52 (Visit 23)	2/515	0.4	5mg	26/190	13.7	35.24(8.44,147.03) [<0.001]	40.66(9.55,173.17) [<0.001]	0.13(0.08,0.18) [<0.001]
			10mg	58/190	30.5	78.61(19.39,318.68) [<0.001]	112.70(27.17,467.45) [<0.001]	0.30(0.24,0.37) [<0.001]
			15mg	71/186	38.2	98.29(24.35,396.71) [<0.001]	158.36(38.29,655.00) [<0.001]	0.38(0.31,0.45) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_noncvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_noncvd.rtf

### **Anhang 4-G.6.3: Renale Morbidität**



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

Composite kidney endpoint - Time-to-event analysis of composite kidney endpoint  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 01:11 29AUG2  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)		Hazard ratio vs. Insulin Lispro	
				HR [95% CI]*a	p-value*b
-----					
All patients in the population					
Overall	48/584 (8.2)	TZP 5mg	15/198 (7.6)	0.90 [0.51; 1.61]	0.7294
		TZP 10mg	13/193 (6.7)	0.77 [0.42; 1.42]	0.4051
		TZP 15mg	6/193 (3.1)	0.36 [0.15; 0.84]	0.0176

-----  
 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 Lispro 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

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Composite kidney endpoint is composed of the following: instance of new macroalbuminuria reduction in eGFR by >=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/1.73m<sup>2</sup>, 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/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_tte\_compkid\_4arm\_noncvd.sas

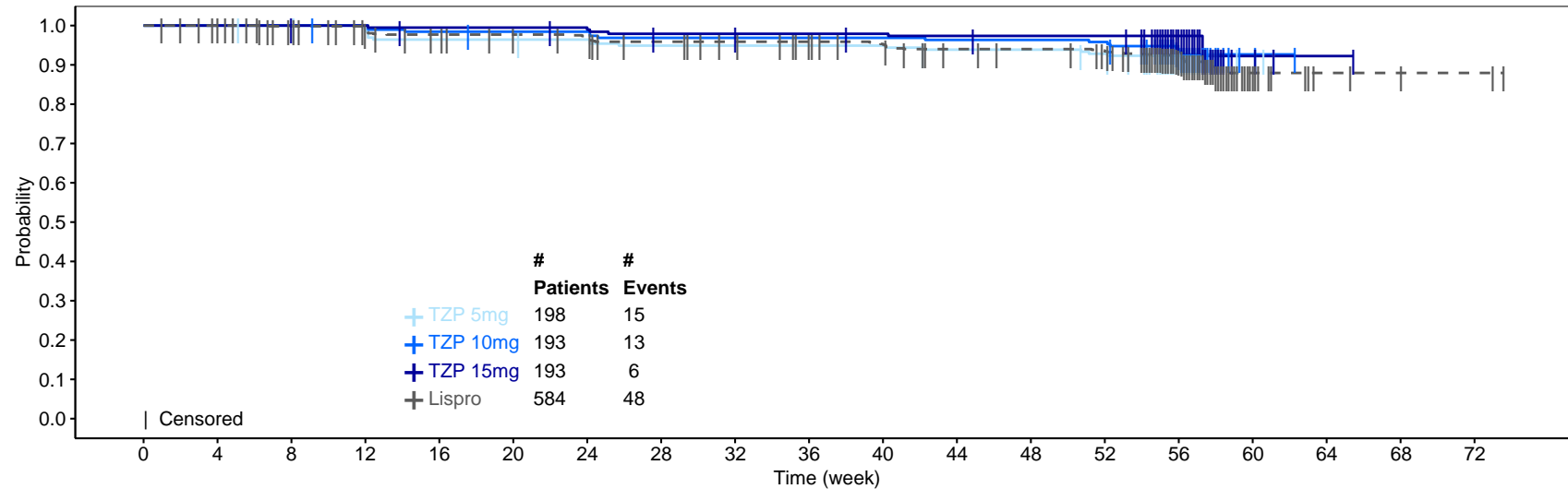
Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_tte\_compkid\_4arm\_noncvd.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

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

Composite kidney endpoint - Kaplan-Meier plot of composite kidney endpoint  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 5:01 28AUG2023  
 PDPM



	# At Risk																			
TZP 5mg	198	198	197	195	189	189	188	185	185	185	185	185	182	182	179	117	2	0	0	0
TZP 10mg	193	193	193	192	189	188	188	185	185	185	185	185	184	184	183	135	2	0	0	0
TZP 15mg	193	193	193	192	190	190	189	185	185	184	183	182	181	181	127	3	1	0	0	
Lispro	584	580	570	564	547	542	536	525	521	517	509	496	494	488	349	17	4	3	2	

Abbreviations: TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease  
 Composite kidney endpoint is composed of the following: instance of new macroalbuminuria, reduction in eGFR by >=40% compared to baseline, end-stage renal disease, renal death. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
 End-stage renal disease is itself a composite endpoint and is comprised of: eGFR <15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 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/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/f\_gba\_kmplot\_compkid\_4arm\_noncvd.R  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/f\_gba\_kmplot\_compkid\_4arm\_noncvd.docx  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.6.4: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS**EQ-5D VAS - improvements - Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of  $\geq 15$  points from baseline

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1

14:01 28AUG2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS						
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of $\geq 15$ points						
Overall						
	86/584 (14.73)	TZP 5mg	51/198 (25.76)	1.749 [1.287, 2.377] 0.0007	2.009 [1.357, 2.974] 0.0007	0.110 [0.043, 0.178] 0.0007
	86/584 (14.73)	TZP 10mg	53/193 (27.46)	1.865 [1.380, 2.520] 0.0001	2.192 [1.484, 3.239] 0.0001	0.127 [0.058, 0.197] 0.0001
	86/584 (14.73)	TZP 15mg	51/193 (26.42)	1.794 [1.322, 2.436] 0.0004	2.080 [1.403, 3.082] 0.0004	0.117 [0.048, 0.186] 0.0004

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_eq5d\_i15\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i15\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.6.5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36**

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:00 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of >= 5 points						
Overall						
	111/584 (19.01)	TZP 5mg	50/198 (25.25)	1.329 [0.992, 1.780] 0.0672	1.440 [0.983, 2.108] 0.0672	0.062 [-0.006, 0.131] 0.0672
	111/584 (19.01)	TZP 10mg	65/193 (33.68)	1.772 [1.367, 2.296] <.0001	2.164 [1.505, 3.111] <.0001	0.147 [0.073, 0.221] <.0001
	111/584 (19.01)	TZP 15mg	54/193 (27.98)	1.472 [1.111, 1.951] 0.0109	1.655 [1.136, 2.411] 0.0109	0.090 [0.019, 0.161] 0.0109

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:04 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of >= 9.6 points						
Overall						
	61/584 (10.45)	TZP 5mg	31/198 (15.66)	1.499 [1.004, 2.239] 0.0556	1.592 [0.999, 2.537] 0.0556	0.052 [-0.004, 0.108] 0.0556
	61/584 (10.45)	TZP 10mg	38/193 (19.69)	1.885 [1.301, 2.731] 0.0017	2.102 [1.350, 3.273] 0.0017	0.092 [0.031, 0.154] 0.0017
	61/584 (10.45)	TZP 15mg	28/193 (14.51)	1.389 [0.916, 2.107] 0.1508	1.455 [0.900, 2.352] 0.1508	0.041 [-0.015, 0.096] 0.1508

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:03 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 5 points						
Overall						
	99/584 (16.95)	TZP 5mg 49/198 (24.75)	1.460 [1.079, 1.975] 0.0206	1.611 [1.092, 2.376] 0.0206	0.078 [0.011, 0.145] 0.0206	
	99/584 (16.95)	TZP 10mg 52/193 (26.94)	1.589 [1.185, 2.132] 0.0032	1.807 [1.230, 2.654] 0.0032	0.100 [0.030, 0.170] 0.0032	
	99/584 (16.95)	TZP 15mg 43/193 (22.28)	1.314 [0.955, 1.808] 0.1071	1.404 [0.939, 2.099] 0.1071	0.053 [-0.013, 0.119] 0.1071	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:01 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 9.7 points						
Overall						
	43/584 (7.36)	TZP 5mg	21/198 (10.61)	1.440 [0.877, 2.366] 0.1761	1.493 [0.862, 2.584] 0.1761	0.032 [-0.015, 0.080] 0.1761
	43/584 (7.36)	TZP 10mg	21/193 (10.88)	1.478 [0.900, 2.426] 0.1318	1.536 [0.887, 2.661] 0.1318	0.035 [-0.014, 0.084] 0.1318
	43/584 (7.36)	TZP 15mg	17/193 (8.81)	1.196 [0.699, 2.048] 0.5345	1.215 [0.676, 2.185] 0.5345	0.014 [-0.031, 0.060] 0.5345

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 role-emotional domain scores (norm-based) of >=6.9 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:01 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Role-Emotional domain score of >= 6.9 points						
Overall						
	112/584 (19.18)	TZP 5mg 49/198 (24.75)	1.290 [0.961, 1.732] 0.1037	1.386 [0.945, 2.032] 0.1037	0.056 [-0.012, 0.124] 0.1037	
	112/584 (19.18)	TZP 10mg 53/193 (27.46)	1.432 [1.079, 1.901] 0.0193	1.595 [1.094, 2.327] 0.0193	0.083 [0.012, 0.153] 0.0193	
	112/584 (19.18)	TZP 15mg 48/193 (24.87)	1.297 [0.964, 1.744] 0.1004	1.395 [0.948, 2.052] 0.1004	0.057 [-0.012, 0.126] 0.1004	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36emrl\_improv\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36emrl\_improv\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 general health domain scores (norm-based) of >=6.6 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:04 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 of General Health domain score >= 6.6 points						
Overall						
	110/584 (18.84)	TZP 5mg 56/198 (28.28)	1.502 [1.137, 1.984] 0.0065	1.699 [1.171, 2.466] 0.0065	0.094 [0.024, 0.165] 0.0065	
	110/584 (18.84)	TZP 10mg 63/193 (32.64)	1.733 [1.332, 2.255] 0.0001	2.088 [1.449, 3.010] 0.0001	0.138 [0.065, 0.211] 0.0001	
	110/584 (18.84)	TZP 15mg 61/193 (31.61)	1.678 [1.284, 2.192] 0.0003	1.991 [1.379, 2.876] 0.0003	0.128 [0.055, 0.201] 0.0003	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36genh\_improv\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36genh\_improv\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form mental health domain scores (norm-based) of >=7.4 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:04 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Mental Health domain score of >= 7.4 points						
Overall						
	100/584 (17.12)	TZP 5mg 39/198 (19.70)	1.150 [0.824, 1.605] 0.4515	1.187 [0.787, 1.791] 0.4515	0.026 [-0.038, 0.089] 0.4515	
	100/584 (17.12)	TZP 10mg 52/193 (26.94)	1.573 [1.174, 2.109] 0.0045	1.785 [1.216, 2.621] 0.0045	0.098 [0.029, 0.168] 0.0045	
	100/584 (17.12)	TZP 15mg 45/193 (23.32)	1.362 [0.997, 1.860] 0.0696	1.472 [0.989, 2.189] 0.0696	0.062 [-0.005, 0.129] 0.0696	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mh\_improv\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mh\_improv\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 bodily pain domain scores (norm-based) of >=5.9 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:00 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Bodily Pain domain score of >= 5.9 points						
Overall						
	111/584 (19.01)	TZP 5mg 48/198 (24.24)	1.275 [0.947, 1.718] 0.1254	1.364 [0.928, 2.004] 0.1254	0.052 [-0.015, 0.120] 0.1254	
	111/584 (19.01)	TZP 10mg 58/193 (30.05)	1.581 [1.204, 2.077] 0.0018	1.831 [1.264, 2.652] 0.0018	0.110 [0.038, 0.183] 0.0018	
	111/584 (19.01)	TZP 15mg 55/193 (28.50)	1.499 [1.134, 1.982] 0.0063	1.698 [1.168, 2.470] 0.0063	0.095 [0.024, 0.166] 0.0063	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pain\_improv\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pain\_improv\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 role-physical domain scores (norm-based) of >=5.3 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:02 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Role-Physical domain score of >= 5.3 points						
Overall						
	100/584 (17.12)	TZP 5mg 49/198 (24.75)	1.445 [1.069, 1.954] 0.0212	1.592 [1.080, 2.346] 0.0212	0.076 [0.009, 0.144] 0.0212	
	100/584 (17.12)	TZP 10mg 52/193 (26.94)	1.573 [1.174, 2.109] 0.0045	1.785 [1.216, 2.621] 0.0045	0.098 [0.029, 0.168] 0.0045	
	100/584 (17.12)	TZP 15mg 47/193 (24.35)	1.422 [1.047, 1.931] 0.0336	1.558 [1.052, 2.308] 0.0336	0.072 [0.004, 0.140] 0.0336	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36phrl\_improv\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36phrl\_improv\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form physical functioning domain scores (norm-based) of >=5.8 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:00 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Physical Functioning domain score of >= 5.8 points						
Overall						
	68/584 (11.64)	TZP 5mg 45/198 (22.73)	1.952 [1.389, 2.743] 0.0003	2.232 [1.470, 3.389] 0.0003	0.111 [0.047, 0.175] 0.0003	
	68/584 (11.64)	TZP 10mg 31/193 (16.06)	1.379 [0.932, 2.042] 0.1344	1.452 [0.917, 2.300] 0.1344	0.044 [-0.014, 0.102] 0.1344	
	68/584 (11.64)	TZP 15mg 36/193 (18.65)	1.602 [1.107, 2.319] 0.0199	1.740 [1.119, 2.706] 0.0199	0.070 [0.009, 0.131] 0.0199	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36phys\_improv\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36phys\_improv\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form social functioning domain scores (norm-based) of >=5.9 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:03 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Social Functioning domain score of >= 5.9 points						
Overall						
	78/584 (13.36)	TZP 5mg 34/198 (17.17)	1.286 [0.889, 1.860] 0.1971	1.345 [0.867, 2.087] 0.1971	0.038 [-0.021, 0.097] 0.1971	
	78/584 (13.36)	TZP 10mg 43/193 (22.28)	1.668 [1.193, 2.332] 0.0041	1.860 [1.229, 2.815] 0.0041	0.089 [0.024, 0.154] 0.0041	
	78/584 (13.36)	TZP 15mg 37/193 (19.17)	1.435 [1.006, 2.049] 0.0608	1.539 [1.000, 2.366] 0.0608	0.058 [-0.004, 0.120] 0.0608	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36soc\_improv\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36soc\_improv\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form vitality domain scores (norm-based) of  $\geq 6.5$  points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:03 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Vitality domain score of $\geq 6.5$ points						
Overall						
	82/584 (14.04)	TZP 5mg 36/198 (18.18)	1.295 [0.906, 1.851] 0.1686	1.360 [0.885, 2.091] 0.1686	0.041 [-0.019, 0.102] 0.1686	
	82/584 (14.04)	TZP 10mg 50/193 (25.91)	1.845 [1.351, 2.520] 0.0002	2.141 [1.438, 3.186] 0.0002	0.119 [0.051, 0.187] 0.0002	
	82/584 (14.04)	TZP 15mg 35/193 (18.13)	1.292 [0.900, 1.853] 0.1659	1.356 [0.878, 2.094] 0.1659	0.041 [-0.020, 0.102] 0.1659	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36vita\_improv\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36vita\_improv\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-G.6.6: Jegliche unerwünschte Ereignisse**

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:15 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SAE  ADVERSE EVENTS						
Overall						
	59/584 (10.10)	TZP 5mg	9/198 (4.55)	0.450 [0.227, 0.890] 0.0187	0.424 [0.206, 0.871] 0.0187	-0.056 [-0.094, -0.018] 0.0187
	59/584 (10.10)	TZP 10mg	6/193 (3.11)	0.308 [0.135, 0.701] 0.0015	0.286 [0.121, 0.672] 0.0015	-0.070 [-0.105, -0.035] 0.0015
	59/584 (10.10)	TZP 15mg	13/193 (6.74)	0.667 [0.374, 1.188] 0.1974	0.643 [0.344, 1.199] 0.1974	-0.034 [-0.077, 0.009] 0.1974

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sae\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sae\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:15 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Discontinuation of study drug due to AEs ADVERSE EVENTS						
Overall						
	16/584 (2.74)	TZP 5mg 6/198 (3.03)	1.106 [0.439, 2.787] 0.8061	1.109 [0.428, 2.875] 0.8061	0.003 [-0.024, 0.030] 0.8061	
	16/584 (2.74)	TZP 10mg 7/193 (3.63)	1.324 [0.553, 3.170] 0.6237	1.336 [0.541, 3.298] 0.6237	0.009 [-0.021, 0.038] 0.6237	
	16/584 (2.74)	TZP 15mg 20/193 (10.36)	3.782 [2.001, 7.151] <.0001	4.104 [2.081, 8.093] <.0001	0.076 [0.031, 0.121] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_dae\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_dae\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-G.6.7: UE von besonderem Interesse**

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:01 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Severe hypoglycaemia						
I8F-MC-GPHD Severe hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	22/584 (3.77)	TZP 5mg 0/198 (0.00)	0.065 [0.004, 1.074] 0.0021	0.063 [0.004, 1.043] 0.0021	-0.038 [-0.053, -0.022] 0.0021	
	22/584 (3.77)	TZP 10mg 2/193 (1.04)	0.275 [0.065, 1.159] 0.0578	0.267 [0.062, 1.148] 0.0578	-0.027 [-0.048, -0.006] 0.0578	
	22/584 (3.77)	TZP 15mg 0/193 (0.00)	0.067 [0.004, 1.101] 0.0022	0.065 [0.004, 1.070] 0.0022	-0.038 [-0.053, -0.022] 0.0022	

```
Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
  
*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.  
*b - n/a  
  
Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass6_amnog/programs/stat/tfl/t_gba_hypo_sev_bin_4arm_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass6_amnog/output/shared/t_gba_hypo_sev_bin_4arm_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f_mc_gphd/final/data/analysis/shared
```

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

Nocturnal severe hypoglycaemia (G-BA definition)

Page 1 of 1

Proportion of patients with nocturnal severe hypoglycaemia (G-BA definition)

14:02 28AUG2023

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

PDPM

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Nocturnal severe hypoglycaemia						
I8F-MC-GPHD Nocturnal severe hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	10/584 (1.71)	TZP 5mg 0/198 (0.00)	0.140 [0.008, 2.382] 0.0732	0.138 [0.008, 2.363] 0.0732	-0.017 [-0.028, -0.007] 0.0732	
	10/584 (1.71)	TZP 10mg 2/193 (1.04)	0.605 [0.134, 2.738] 0.7399	0.601 [0.131, 2.767] 0.7399	-0.007 [-0.025, 0.011] 0.7399	
	10/584 (1.71)	TZP 15mg 0/193 (0.00)	0.144 [0.008, 2.443] 0.0749	0.141 [0.008, 2.424] 0.0749	-0.017 [-0.028, -0.007] 0.0749	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_nochypo\_sev\_bin\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_nochypo\_sev\_bin\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Hyperglycaemia (severe, persistent, requiring rescue therapy)

Proportion of patients with severe, persistent hyperglycaemia requiring rescue therapy (any TEAE)

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1

14:12 28AUG2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	TZP arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Hyperglycaemia (severe, persistent, requiring rescue therapy)						
I8F-MC-GPHD Hyperglycaemia (severe, persistent, requiring rescue therapy) I8F-MC-GPHD						
Overall						
	13/584 (2.23)	TZP 5mg	1/198 (0.51)	0.227 [0.030, 1.723] 0.2098	0.223 [0.029, 1.715] 0.2098	-0.017 [-0.033, -0.002] 0.2098
	13/584 (2.23)	TZP 10mg	1/193 (0.52)	0.233 [0.031, 1.768] 0.2081	0.229 [0.030, 1.760] 0.2081	-0.017 [-0.033, -0.001] 0.2081
	13/584 (2.23)	TZP 15mg	0/193 (0.00)	0.112 [0.007, 1.873] 0.0461	0.109 [0.006, 1.849] 0.0461	-0.022 [-0.034, -0.010] 0.0461

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_hyperg\_ae\_4arm\_noncvd.sas

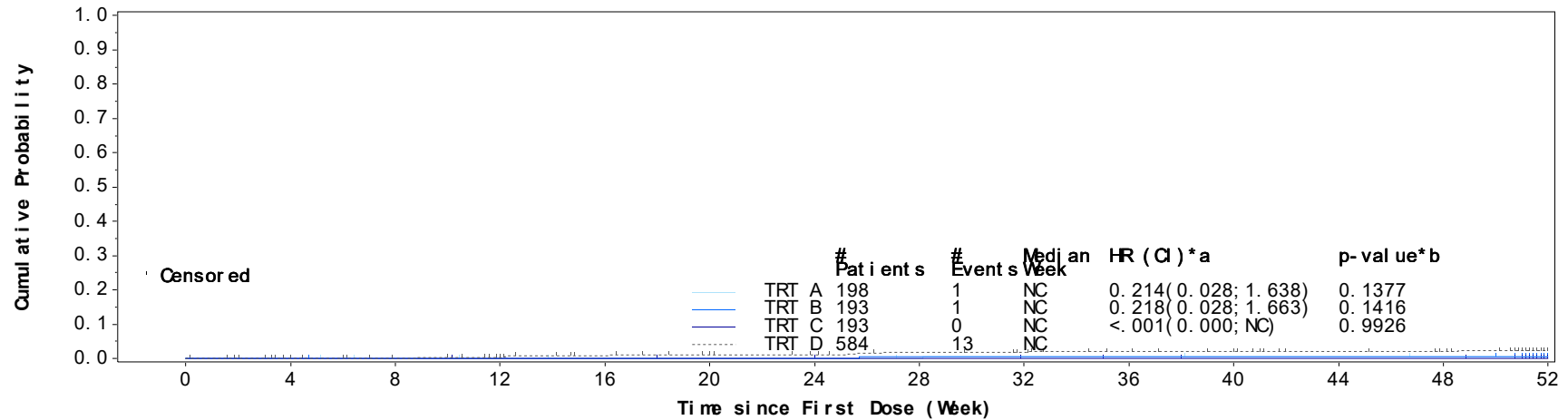
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_hyperg\_ae\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Kaplan-Meier plot of Time to Initiation of Rescue Therapy for Severe Persistent Hyperglycaemia  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPGD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:19 28AUG2023  
 PDPM



At Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
TRT A	198	198	196	195	194	194	194	193	192	192	191	191	190	132
TRT B	193	193	192	191	191	191	191	190	190	190	190	190	190	139
TRT C	193	192	192	191	191	190	190	189	188	187	186	186	186	134
TRT D	584	575	569	562	551	545	540	532	529	521	518	509	504	375

Abbreviations: HR = hazard ratio; NC = not calculable; TRT A = TZP 5mg; TRT B = TZP 10mg; TRT C = TZP 15mg; TRT D = Lispro CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; Trt = treatment; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 CI = confidence interval.

\*a HR - hazard ratio and 95% CI unstratified.

\*b WALD p-value (2 sided) for comparison of treatment versus LISPRO from Cox proportional-hazards model.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/programs/stat/tfl/f gba kmplot sevhyperg 4arm noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/output/shared/f gba kmplot sevhyperg 4arm noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:01 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	250/584 (42.81)	TZP 5mg 16/198 (8.08)	0.189 [0.117, 0.305] <.0001	0.117 [0.069, 0.201] <.0001	-0.347 [-0.403, -0.292] <.0001	
	250/584 (42.81)	TZP 10mg 18/193 (9.33)	0.218 [0.139, 0.342] <.0001	0.137 [0.082, 0.229] <.0001	-0.335 [-0.392, -0.277] <.0001	
	250/584 (42.81)	TZP 15mg 12/193 (6.22)	0.145 [0.083, 0.253] <.0001	0.089 [0.048, 0.162] <.0001	-0.366 [-0.419, -0.313] <.0001	



```
Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
  
*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.  
*b - n/a  
  
Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass6_amnog/programs/stat/tfl/t_gba_hypo_nsd54_bin_4arm_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass6_amnog/output/shared/t_gba_hypo_nsd54_bin_4arm_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f_mc_gphd/final/data/analysis/shared
```

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

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:04 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	371/584 (63.53)	TZP 5mg 44/198 (22.22)	0.350 [0.268, 0.457] <.0001	0.164 [0.113, 0.239] <.0001	-0.413 [-0.483, -0.343] <.0001	
	371/584 (63.53)	TZP 10mg 48/193 (24.87)	0.391 [0.304, 0.504] <.0001	0.190 [0.132, 0.274] <.0001	-0.387 [-0.459, -0.314] <.0001	
	371/584 (63.53)	TZP 15mg 47/193 (24.35)	0.383 [0.297, 0.495] <.0001	0.185 [0.128, 0.267] <.0001	-0.392 [-0.464, -0.320] <.0001	

```
Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
  
*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.  
*b - n/a  
  
Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass6_amnog/programs/stat/tfl/t_gba_hypo_nsd70_bin_4arm_noncvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass6_amnog/output/shared/t_gba_hypo_nsd70_bin_4arm_noncvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f_mc_gphd/final/data/analysis/shared
```

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

Nocturnal non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <54 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with nocturnal non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <54 mg/dL)  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:01 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Nocturnal non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <54 mg/dL)						
I8F-MC-GPHD Nocturnal non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <54 mg/dL) HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	100/584 (17.12)	TZP 5mg	10/198 (5.05)	0.295 [0.157, 0.554] <.0001	0.257 [0.132, 0.504] <.0001	-0.121 [-0.164, -0.078] <.0001
	100/584 (17.12)	TZP 10mg	8/193 (4.15)	0.242 [0.120, 0.488] <.0001	0.209 [0.100, 0.439] <.0001	-0.130 [-0.171, -0.088] <.0001
	100/584 (17.12)	TZP 15mg	6/193 (3.11)	0.182 [0.081, 0.407] <.0001	0.155 [0.067, 0.360] <.0001	-0.140 [-0.179, -0.101] <.0001

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_nochypo\_nsd54\_bin\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_nochypo\_nsd54\_bin\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)

Page 1 of 1

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

14:12 28AUG2023

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Severe gastrointestinal events						
I8F-MC-GPHD Severe gastrointestinal events ADVERSE EVENTS						
Overall						
	2/584 (0.34)	TZP 5mg	2/198 (1.01)	2.949 [0.418, 20.800] 0.2669	2.969 [0.415, 21.221] 0.2669	0.007 [-0.008, 0.021] 0.2669
	2/584 (0.34)	TZP 10mg	9/193 (4.66)	13.617 [2.968, 62.477] 0.0001	14.234 [3.048, 66.468] 0.0001	0.043 [0.013, 0.073] 0.0001
	2/584 (0.34)	TZP 15mg	7/193 (3.63)	10.591 [2.219, 50.551] 0.0012	10.952 [2.256, 53.176] 0.0012	0.033 [0.006, 0.060] 0.0012

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_sevgi\_ae\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_sevgi\_ae\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (SAE)

Page 1 of 1

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

14:11 28AUG2023

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Severe gastrointestinal events ADVERSE EVENTS						
Overall						
	2/584 (0.34)	TZP 5mg 0/198 (0.00)	0.589 [0.028, 12.214] >.9999	0.587 [0.028, 12.277] >.9999	-0.003 [-0.008, 0.001] >.9999	
	2/584 (0.34)	TZP 10mg 0/193 (0.00)	0.604 [0.029, 12.529] >.9999	0.602 [0.029, 12.595] >.9999	-0.003 [-0.008, 0.001] >.9999	
	2/584 (0.34)	TZP 15mg 0/193 (0.00)	0.604 [0.029, 12.529] >.9999	0.602 [0.029, 12.595] >.9999	-0.003 [-0.008, 0.001] >.9999	



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_sevgi\_sae\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_sevgi\_sae\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Nausea, vomiting, diarrhoea - Proportion of patients with nausea, vomiting or diarrhoea

Page 1 of 2

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

14:18 28AUG2023

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD GI Events Diarrhoea						
Overall						
	15/584 (2.57)	TZP 5mg	22/198 (11.11)	4.326 [2.290, 8.173] <.0001	4.742 [2.408, 9.338] <.0001	0.085 [0.040, 0.131] <.0001
	15/584 (2.57)	TZP 10mg	34/193 (17.62)	6.859 [3.820, 12.315] <.0001	8.112 [4.310, 15.268] <.0001	0.150 [0.095, 0.206] <.0001
	15/584 (2.57)	TZP 15mg	24/193 (12.44)	4.841 [2.593, 9.038] <.0001	5.387 [2.763, 10.502] <.0001	0.099 [0.050, 0.147] <.0001
I8F-MC-GPHD GI Events Nausea						
Overall						
	7/584 (1.20)	TZP 5mg	26/198 (13.13)	10.955 [4.830, 24.846] <.0001	12.460 [5.316, 29.204] <.0001	0.119 [0.071, 0.167] <.0001

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

Nausea, vomiting, diarrhoea - Proportion of patients with nausea, vomiting or diarrhoea

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation without a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2

14:18 28AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD GI Events	7/584 (1.20)	TZP 10mg	42/193 (21.76)	18.155 [8.294, 39.742] <.0001	22.927 [10.098, 52.054] <.0001	0.206 [0.147, 0.265] <.0001
	7/584 (1.20)	TZP 15mg	56/193 (29.02)	24.207 [11.223, 52.214] <.0001	33.693 [15.026, 75.551] <.0001	0.278 [0.214, 0.343] <.0001
I8F-MC-GPHD GI Events Vomiting						
Overall						
	4/584 (0.68)	TZP 5mg	10/198 (5.05)	7.374 [2.339, 23.248] 0.0003	7.713 [2.391, 24.879] 0.0003	0.044 [0.012, 0.075] 0.0003
	4/584 (0.68)	TZP 10mg	20/193 (10.36)	15.130 [5.236, 43.718] <.0001	16.763 [5.654, 49.701] <.0001	0.097 [0.053, 0.140] <.0001
	4/584 (0.68)	TZP 15mg	29/193 (15.03)	21.938 [7.811, 61.612] <.0001	25.640 [8.886, 73.982] <.0001	0.143 [0.093, 0.194] <.0001

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_gi\_bin\_4arm\_noncvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gi\_bin\_4arm\_noncvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H: Zusätzliche Analysen zum Teilanwendungsgebiet d2**

**Anhang 4-H.1: Studiendesign und Studienpopulation**

**Anhang 4-H.1.1: Verlauf der mittleren täglichen Dosis Insulin glargin und Insulin lispro**

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)  
 -----

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 0 (Visit 6)</b>								
TZP 5mg	45	47.2	24.92	44.0	34.0	52.0	20.0	177.0
TZP 10mg	45	53.4	23.38	48.0	38.0	60.0	23.0	130.0
TZP 15mg	43	47.6	18.66	44.0	34.0	58.0	18.0	100.0
TZP ALL	133	49.4	22.54	46.0	34.0	56.0	18.0	177.0
Lispro	124	46.6	17.97	40.0	34.0	55.0	12.0	110.0
<b>Week 1 (Visit 7)</b>								
TZP 5mg	45	34.2	18.14	31.0	24.0	39.0	15.0	128.0
TZP 10mg	45	38.3	16.41	36.0	28.0	45.0	16.0	91.0
TZP 15mg	43	33.9	13.44	31.0	24.0	45.0	12.0	70.0
TZP ALL	133	35.5	16.16	32.0	24.0	43.0	12.0	128.0
Lispro	122	34.0	13.03	30.5	24.0	39.0	10.0	79.0
<b>Week 2 (Visit 8)</b>								
TZP 5mg	44	34.3	17.81	31.0	23.0	39.5	15.0	124.0
TZP 10mg	45	38.6	16.83	36.0	28.0	45.0	16.0	91.0
TZP 15mg	42	34.5	13.27	30.5	25.0	45.0	15.0	72.0
TZP ALL	131	35.8	16.13	32.0	25.0	45.0	15.0	124.0
Lispro	120	37.0	14.45	35.0	26.0	45.0	10.0	81.0
<b>Week 3 (Visit 9)</b>								
TZP 5mg	45	33.9	17.32	31.0	24.0	38.0	15.0	120.0
TZP 10mg	45	38.9	17.88	36.0	28.0	47.0	16.0	104.0
TZP 15mg	41	34.6	13.81	32.0	25.0	45.0	12.0	74.0
TZP ALL	131	35.8	16.54	32.0	25.0	45.0	12.0	120.0

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	123	38.2	15.21	35.0	27.0	46.0	10.0	83.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf



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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 4 (Visit 10)</b>								
TZP 5mg	45	34.2	17.20	32.0	24.0	38.0	15.0	118.0
TZP 10mg	45	39.4	19.00	36.0	28.0	48.0	16.0	116.0
TZP 15mg	43	34.5	13.96	31.0	25.0	45.0	12.0	76.0
TZP ALL	133	36.1	16.93	32.0	25.0	45.0	12.0	118.0
Lispro	121	39.1	16.10	36.0	27.0	46.0	10.0	85.0
<b>Week 5 (Visit 11)</b>								
TZP 5mg	45	34.5	16.63	32.0	24.0	39.0	15.0	114.0
TZP 10mg	44	40.3	19.24	38.0	27.5	48.0	16.0	116.0
TZP 15mg	41	34.8	14.78	32.0	24.0	43.0	12.0	76.0
TZP ALL	130	36.5	17.11	34.0	24.0	45.0	12.0	116.0
Lispro	119	40.9	16.43	38.0	28.0	50.0	15.0	85.0
<b>Week 6 (Visit 12)</b>								
TZP 5mg	41	35.7	16.55	33.0	25.0	39.0	15.0	108.0
TZP 10mg	45	40.4	19.66	37.0	28.0	50.0	16.0	120.0
TZP 15mg	42	34.5	14.59	32.0	24.0	44.0	12.0	70.0
TZP ALL	128	37.0	17.20	34.5	25.0	46.0	12.0	120.0
Lispro	121	41.0	17.63	38.0	28.0	50.0	8.0	87.0
<b>Week 7 (Visit 13)</b>								
TZP 5mg	43	36.8	16.45	36.0	25.0	46.0	13.0	100.0
TZP 10mg	45	41.3	20.15	38.0	29.0	54.0	14.0	120.0
TZP 15mg	42	34.4	15.06	33.0	24.0	45.0	12.0	66.0
TZP ALL	130	37.6	17.52	35.0	25.0	46.0	12.0	120.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	120	41.4	18.14	38.5	28.0	50.5	12.0	87.0

-----

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
TZP 5mg	43	35.7	16.93	34.0	23.0	43.0	13.0	104.0
TZP 10mg	45	41.5	20.38	38.0	28.0	55.0	15.0	120.0
TZP 15mg	43	34.4	15.38	33.0	22.0	45.0	12.0	70.0
TZP ALL	131	37.3	17.87	36.0	24.0	46.0	12.0	120.0
Lispro	119	41.6	18.28	39.0	28.0	52.0	10.0	87.0
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
TZP 5mg	44	35.8	17.63	34.0	23.0	43.5	13.0	104.0
TZP 10mg	44	41.0	21.86	38.0	25.5	54.5	10.0	120.0
TZP 15mg	42	35.1	17.36	33.5	22.0	46.0	9.0	82.0
TZP ALL	130	37.3	19.12	34.0	23.0	47.0	9.0	120.0
Lispro	119	42.4	19.62	40.0	28.0	52.0	5.0	93.0
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
TZP 5mg	43	35.1	17.05	31.0	23.0	44.0	11.0	96.0
TZP 10mg	44	41.1	22.07	39.5	25.5	53.5	6.0	120.0
TZP 15mg	43	34.8	18.29	32.0	21.0	46.0	7.0	82.0
TZP ALL	130	37.0	19.36	34.5	23.0	47.0	6.0	120.0
Lispro	121	42.8	20.47	40.0	28.0	54.0	8.0	98.0
<b>Week 14 (Visit 17)</b>								
TZP 5mg	43	35.0	16.94	30.0	24.0	43.0	10.0	94.0
TZP 10mg	44	40.8	23.10	38.0	23.0	54.0	0.0	126.0
TZP 15mg	43	33.2	18.91	31.0	20.0	45.0	3.0	84.0
TZP ALL	130	36.4	19.96	33.5	23.0	47.0	0.0	126.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	118	43.7	21.02	39.5	30.0	54.0	8.0	109.0

-----

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 16 (Visit 18)								
TZP 5mg	44	34.7	16.99	34.0	24.5	45.0	6.0	94.0
TZP 10mg	43	40.1	20.85	36.0	22.0	58.0	0.0	87.0
TZP 15mg	41	33.6	19.09	31.0	21.0	46.0	4.0	84.0
TZP ALL	128	36.2	19.08	34.0	22.5	48.5	0.0	94.0
Lispro	121	43.7	21.59	40.0	27.0	54.0	8.0	109.0
Week 20 (Visit 19)								
TZP 5mg	43	33.6	17.56	30.0	21.0	43.0	4.0	96.0
TZP 10mg	43	38.3	21.39	34.0	21.0	52.0	0.0	100.0
TZP 15mg	42	31.9	21.22	28.5	18.0	46.0	0.0	84.0
TZP ALL	128	34.6	20.15	31.0	21.0	46.5	0.0	100.0
Lispro	119	43.5	21.50	41.0	27.0	54.0	5.0	111.0
Week 24 (Visit 20)								
TZP 5mg	43	33.8	18.43	31.0	21.0	45.0	0.0	96.0
TZP 10mg	43	38.3	21.89	34.0	21.0	52.0	0.0	100.0
TZP 15mg	42	30.0	21.07	26.5	16.0	44.0	0.0	84.0
TZP ALL	128	34.1	20.63	32.0	19.5	46.0	0.0	100.0
Lispro	119	44.6	22.88	41.0	28.0	56.0	4.0	121.0
Week 32 (Visit 21)								
TZP 5mg	43	33.5	19.40	32.0	19.0	41.0	0.0	100.0
TZP 10mg	41	37.7	22.19	32.0	21.0	60.0	0.0	96.0
TZP 15mg	42	27.5	22.41	24.5	10.0	38.0	0.0	95.0
TZP ALL	126	32.8	21.60	31.0	18.0	43.0	0.0	100.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	116	44.3	23.90	42.0	26.5	56.5	6.0	131.0

-----

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 40 (Visit 22)								
TZP 5mg	42	33.2	19.78	29.5	21.0	41.0	0.0	104.0
TZP 10mg	40	36.7	23.18	35.0	20.0	56.5	0.0	84.0
TZP 15mg	42	26.2	23.92	21.0	10.0	38.0	0.0	96.0
TZP ALL	124	32.0	22.60	30.0	15.5	41.5	0.0	104.0
Lispro	114	46.2	25.26	43.5	29.0	60.0	1.0	141.0
Week 52 (Visit 23)								
TZP 5mg	42	33.9	24.75	29.0	18.0	46.0	0.0	140.0
TZP 10mg	39	36.7	25.36	30.0	19.0	62.0	0.0	98.0
TZP 15mg	42	22.2	23.89	14.0	4.0	30.0	0.0	96.0
TZP ALL	123	30.8	25.26	28.0	11.0	42.0	0.0	140.0
Lispro	116	46.7	28.85	42.5	26.5	60.0	0.0	168.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 0 (Visit 6)</b>								
TZP 5mg	45	0.54	0.26	0.49	0.39	0.61	0.24	1.93
TZP 10mg	45	0.55	0.20	0.54	0.41	0.62	0.28	1.11
TZP 15mg	43	0.50	0.18	0.45	0.36	0.63	0.22	1.00
TZP ALL	133	0.53	0.22	0.50	0.38	0.61	0.22	1.93
Lispro	124	0.52	0.19	0.48	0.40	0.63	0.16	1.31
<b>Week 1 (Visit 7)</b>								
TZP 5mg	45	0.39	0.19	0.36	0.28	0.43	0.20	1.39
TZP 10mg	45	0.40	0.14	0.38	0.29	0.46	0.20	0.78
TZP 15mg	43	0.36	0.13	0.32	0.25	0.47	0.15	0.70
TZP ALL	133	0.38	0.16	0.36	0.27	0.46	0.15	1.39
Lispro	122	0.38	0.14	0.35	0.28	0.45	0.15	1.01
<b>Week 2 (Visit 8)</b>								
TZP 5mg	44	0.39	0.19	0.36	0.27	0.45	0.20	1.35
TZP 10mg	45	0.40	0.14	0.39	0.29	0.46	0.20	0.78
TZP 15mg	42	0.36	0.13	0.32	0.26	0.46	0.15	0.70
TZP ALL	131	0.38	0.16	0.36	0.27	0.46	0.15	1.35
Lispro	120	0.42	0.15	0.37	0.31	0.51	0.15	1.09
<b>Week 3 (Visit 9)</b>								
TZP 5mg	45	0.39	0.18	0.36	0.27	0.46	0.20	1.31
TZP 10mg	45	0.40	0.15	0.39	0.30	0.47	0.20	0.82
TZP 15mg	41	0.36	0.14	0.32	0.26	0.46	0.15	0.70
TZP ALL	131	0.38	0.16	0.36	0.27	0.46	0.15	1.31

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf



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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	123	0.43	0.16	0.39	0.32	0.54	0.15	1.09

-----

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 4 (Visit 10)</b>								
TZP 5mg	45	0.40	0.18	0.37	0.28	0.47	0.20	1.32
TZP 10mg	45	0.41	0.16	0.39	0.30	0.48	0.20	0.92
TZP 15mg	43	0.37	0.14	0.33	0.27	0.47	0.16	0.72
TZP ALL	133	0.39	0.16	0.36	0.28	0.48	0.16	1.32
Lispro	121	0.44	0.17	0.41	0.32	0.54	0.15	1.07
<b>Week 5 (Visit 11)</b>								
TZP 5mg	45	0.40	0.18	0.37	0.28	0.45	0.20	1.28
TZP 10mg	44	0.42	0.16	0.40	0.31	0.49	0.20	0.92
TZP 15mg	41	0.37	0.14	0.36	0.26	0.48	0.16	0.72
TZP ALL	130	0.40	0.16	0.37	0.28	0.48	0.16	1.28
Lispro	119	0.46	0.18	0.42	0.33	0.56	0.18	1.07
<b>Week 6 (Visit 12)</b>								
TZP 5mg	41	0.41	0.17	0.41	0.28	0.48	0.19	1.21
TZP 10mg	45	0.42	0.16	0.40	0.32	0.51	0.18	0.95
TZP 15mg	42	0.37	0.14	0.34	0.26	0.46	0.16	0.67
TZP ALL	128	0.40	0.16	0.37	0.27	0.49	0.16	1.21
Lispro	121	0.46	0.19	0.42	0.33	0.54	0.08	1.16
<b>Week 7 (Visit 13)</b>								
TZP 5mg	43	0.42	0.18	0.41	0.28	0.51	0.18	1.12
TZP 10mg	45	0.43	0.17	0.40	0.31	0.52	0.18	0.95
TZP 15mg	42	0.37	0.14	0.35	0.24	0.44	0.16	0.73
TZP ALL	130	0.41	0.17	0.39	0.28	0.50	0.16	1.12

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	120	0.46	0.20	0.42	0.33	0.56	0.16	1.21

-----

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
TZP 5mg	43	0.42	0.17	0.41	0.29	0.52	0.18	1.17
TZP 10mg	45	0.44	0.18	0.40	0.31	0.53	0.18	1.00
TZP 15mg	43	0.37	0.15	0.39	0.23	0.47	0.14	0.77
TZP ALL	131	0.41	0.17	0.40	0.29	0.52	0.14	1.17
Lispro	119	0.46	0.20	0.43	0.33	0.57	0.13	1.25
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
TZP 5mg	44	0.42	0.18	0.41	0.28	0.53	0.18	1.17
TZP 10mg	44	0.44	0.20	0.41	0.29	0.54	0.11	1.00
TZP 15mg	42	0.38	0.17	0.38	0.23	0.48	0.14	0.91
TZP ALL	130	0.41	0.18	0.40	0.28	0.52	0.11	1.17
Lispro	119	0.47	0.21	0.44	0.33	0.57	0.06	1.34
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
TZP 5mg	43	0.41	0.17	0.41	0.29	0.50	0.16	1.07
TZP 10mg	44	0.44	0.20	0.42	0.29	0.56	0.07	1.00
TZP 15mg	43	0.38	0.18	0.39	0.23	0.50	0.12	0.92
TZP ALL	130	0.41	0.19	0.41	0.27	0.52	0.07	1.07
Lispro	121	0.47	0.21	0.44	0.33	0.57	0.11	1.34
<b>Week 14 (Visit 17)</b>								
TZP 5mg	43	0.41	0.17	0.40	0.29	0.50	0.16	1.04
TZP 10mg	44	0.44	0.21	0.42	0.28	0.57	0.00	1.05
TZP 15mg	43	0.36	0.19	0.35	0.22	0.49	0.05	0.94
TZP ALL	130	0.40	0.19	0.39	0.25	0.51	0.00	1.05

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	118	0.48	0.22	0.45	0.33	0.57	0.11	1.50

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Week 16 (Visit 18)								
TZP 5mg	44	0.41	0.17	0.42	0.30	0.49	0.09	1.05
TZP 10mg	43	0.44	0.21	0.42	0.29	0.59	0.00	0.86
TZP 15mg	41	0.37	0.20	0.35	0.24	0.49	0.05	0.95
TZP ALL	128	0.41	0.19	0.40	0.27	0.51	0.00	1.05
Lispro	121	0.48	0.22	0.46	0.33	0.58	0.10	1.49
Week 20 (Visit 19)								
TZP 5mg	43	0.40	0.18	0.41	0.27	0.48	0.06	1.05
TZP 10mg	43	0.43	0.21	0.42	0.25	0.58	0.00	0.87
TZP 15mg	42	0.36	0.23	0.32	0.21	0.50	0.00	0.94
TZP ALL	128	0.39	0.21	0.39	0.24	0.51	0.00	1.05
Lispro	119	0.47	0.22	0.45	0.32	0.58	0.06	1.11
Week 24 (Visit 20)								
TZP 5mg	43	0.40	0.19	0.40	0.26	0.50	0.00	1.06
TZP 10mg	43	0.43	0.22	0.41	0.26	0.59	0.00	0.91
TZP 15mg	42	0.34	0.22	0.30	0.19	0.49	0.00	0.92
TZP ALL	128	0.39	0.21	0.38	0.24	0.50	0.00	1.06
Lispro	119	0.48	0.23	0.46	0.33	0.60	0.05	1.22
Week 32 (Visit 21)								
TZP 5mg	43	0.40	0.20	0.40	0.26	0.51	0.00	1.07
TZP 10mg	41	0.42	0.23	0.39	0.27	0.59	0.00	0.92
TZP 15mg	42	0.31	0.23	0.27	0.14	0.48	0.00	0.94
TZP ALL	126	0.37	0.22	0.37	0.22	0.51	0.00	1.07

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 17 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Lispro	116	0.48	0.24	0.46	0.30	0.60	0.07	1.34

-----

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 18  
 12:33 03AUG2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 40 (Visit 22)								
TZP 5mg	42	0.40	0.21	0.38	0.28	0.52	0.00	1.17
TZP 10mg	40	0.41	0.25	0.39	0.22	0.59	0.00	0.93
TZP 15mg	42	0.30	0.24	0.24	0.12	0.42	0.00	0.99
TZP ALL	124	0.37	0.24	0.36	0.19	0.49	0.00	1.17
Lispro	114	0.50	0.26	0.48	0.32	0.64	0.01	1.46
Week 52 (Visit 23)								
TZP 5mg	42	0.41	0.28	0.37	0.23	0.51	0.00	1.54
TZP 10mg	39	0.41	0.29	0.35	0.20	0.62	0.00	1.14
TZP 15mg	42	0.25	0.25	0.20	0.05	0.39	0.00	1.03
TZP ALL	123	0.36	0.28	0.32	0.15	0.48	0.00	1.54
Lispro	116	0.51	0.32	0.47	0.32	0.65	0.00	1.93

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb\_cvd.rtf



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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 10  
 15:32 06JUN2023  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Baseline</b>								
First Meal	123	4.5	1.69	4.0	4.0	4.0	3.0	18.0
Second Meal	124	4.3	1.52	4.0	4.0	4.0	3.0	18.0
Third Meal	124	4.3	1.51	4.0	4.0	4.0	3.0	18.0
Total Daily Dose	124	13.2	4.56	12.0	12.0	12.0	9.0	54.0
<b>Week 0 (Visit 6)</b>								
First Meal	106	4.1	0.64	4.0	4.0	4.0	3.0	8.0
Second Meal	113	4.1	0.51	4.0	4.0	4.0	3.0	8.0
Third Meal	114	4.1	0.56	4.0	4.0	4.0	3.0	8.0
Total Daily Dose	115	11.9	2.04	12.0	12.0	12.0	4.0	24.0
<b>Week 1 (Visit 7)</b>								
First Meal	122	5.9	2.03	6.0	4.0	7.0	3.0	18.0
Second Meal	123	6.0	2.00	6.0	4.0	8.0	3.0	18.0
Third Meal	123	6.0	2.05	6.0	4.0	8.0	2.0	18.0
Total Daily Dose	123	17.9	5.74	18.0	12.0	20.0	10.0	54.0
<b>Week 2 (Visit 8)</b>								
First Meal	120	8.1	2.62	8.0	6.0	10.0	0.0	14.0
Second Meal	122	8.5	2.54	8.0	6.0	10.0	4.0	16.0
Third Meal	122	8.6	2.71	10.0	6.0	10.0	0.0	16.0
Total Daily Dose	122	25.0	7.40	24.5	20.0	30.0	4.0	44.0

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 10  
 15:32 06JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 3 (Visit 9)</b>								
First Meal	120	10.1	3.81	10.0	8.0	14.0	0.0	18.0
Second Meal	121	10.8	3.70	12.0	8.0	14.0	4.0	16.0
Third Meal	121	10.9	3.70	12.0	8.0	14.0	0.0	16.0
Total Daily Dose	121	31.7	10.55	30.0	24.0	42.0	4.0	48.0
<b>Week 4 (Visit 10)</b>								
First Meal	120	11.2	4.59	10.0	8.0	15.5	0.0	20.0
Second Meal	121	12.3	4.57	12.0	8.0	16.0	2.0	20.0
Third Meal	121	12.2	4.74	12.0	8.0	16.0	0.0	22.0
Total Daily Dose	121	35.6	13.13	36.0	26.0	48.0	6.0	60.0
<b>Week 5 (Visit 11)</b>								
First Meal	119	12.5	5.63	12.0	9.0	17.0	0.0	24.0
Second Meal	120	13.8	5.55	13.0	10.0	18.0	2.0	24.0
Third Meal	120	13.9	5.62	13.0	10.0	18.0	0.0	26.0
Total Daily Dose	120	40.0	15.68	38.0	29.5	54.0	4.0	72.0
<b>Week 6 (Visit 12)</b>								
First Meal	119	13.6	6.56	12.0	9.0	19.0	0.0	28.0
Second Meal	120	15.0	6.64	14.0	10.0	20.0	2.0	30.0
Third Meal	120	15.2	6.93	14.0	10.0	20.5	0.0	30.0
Total Daily Dose	120	43.7	18.70	40.0	31.0	60.0	4.0	84.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 10  
 15:32 06JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 7 (Visit 13)</b>								
First Meal	116	14.4	7.22	14.0	9.0	18.0	0.0	30.0
Second Meal	119	16.0	7.47	14.0	10.0	21.0	2.0	32.0
Third Meal	119	16.3	7.69	14.0	11.0	22.0	0.0	34.0
Total Daily Dose	119	46.4	20.80	42.0	30.0	64.0	2.0	90.0
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
First Meal	118	15.3	8.38	14.0	10.0	20.0	0.0	47.0
Second Meal	119	16.7	8.16	16.0	11.0	22.0	0.0	36.0
Third Meal	118	16.9	8.63	14.0	11.0	24.0	0.0	38.0
Total Daily Dose	119	48.7	23.01	44.0	32.0	66.0	2.0	107.0
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
First Meal	117	16.4	9.41	14.0	10.0	22.0	0.0	42.0
Second Meal	119	17.8	9.85	16.0	12.0	24.0	0.0	44.0
Third Meal	118	18.5	10.34	16.0	11.0	24.0	0.0	46.0
Total Daily Dose	119	52.3	26.93	46.0	34.0	69.0	0.0	122.0
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
First Meal	118	17.3	10.77	15.5	10.0	22.0	0.0	50.0
Second Meal	119	19.1	11.07	16.0	12.0	24.0	0.0	52.0
Third Meal	119	19.6	11.74	16.0	11.0	26.0	0.0	50.0
Total Daily Dose	119	55.9	30.77	47.0	35.0	74.0	0.0	140.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 10  
 15:32 06JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 14 (Visit 17)								
First Meal	116	17.8	11.87	14.0	10.0	22.0	0.0	56.0
Second Meal	117	20.5	12.83	16.0	12.0	26.0	0.0	58.0
Third Meal	117	20.5	12.80	16.0	12.0	28.0	0.0	58.0
Total Daily Dose	117	58.7	34.51	47.0	35.0	77.0	0.0	159.0
Week 16 (Visit 18)								
First Meal	119	18.3	13.04	14.0	10.0	23.0	0.0	66.0
Second Meal	119	21.3	14.56	16.0	12.0	26.0	0.0	68.0
Third Meal	120	21.3	14.13	16.0	12.0	28.0	0.0	66.0
Total Daily Dose	120	60.5	38.30	48.0	35.0	78.0	0.0	170.0
Week 20 (Visit 19)								
First Meal	115	18.7	14.00	14.0	10.0	24.0	0.0	79.0
Second Meal	115	22.1	16.24	16.0	11.0	32.0	0.0	80.0
Third Meal	117	22.3	16.24	16.0	12.0	30.0	0.0	80.0
Total Daily Dose	117	62.4	41.51	48.0	36.0	81.0	0.0	214.0
Week 24 (Visit 20)								
First Meal	117	19.0	13.83	16.0	10.0	24.0	0.0	72.0
Second Meal	117	22.7	16.57	17.0	12.0	30.0	0.0	90.0
Third Meal	118	23.8	18.16	18.0	12.0	31.0	0.0	96.0
Total Daily Dose	118	65.1	44.57	49.5	36.0	81.0	0.0	258.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 10  
 15:32 06JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 32 (Visit 21)								
First Meal	113	20.1	16.67	16.0	10.0	24.0	0.0	100.0
Second Meal	113	25.2	21.58	18.0	12.0	32.0	0.0	121.0
Third Meal	114	26.2	23.75	18.0	12.0	32.0	0.0	131.0
Total Daily Dose	114	71.2	56.66	49.0	38.0	91.0	0.0	337.0
Week 40 (Visit 22)								
First Meal	112	21.9	19.72	16.0	10.5	26.0	0.0	112.0
Second Meal	112	27.2	26.42	16.0	12.0	31.5	0.0	149.0
Third Meal	113	28.4	27.78	17.0	12.0	31.0	0.0	146.0
Total Daily Dose	113	77.1	68.32	49.0	37.0	90.0	0.0	350.0
Week 52 (Visit 23)								
First Meal	112	24.6	26.82	16.0	10.0	26.0	0.0	158.0
Second Meal	115	29.4	34.13	16.0	12.0	31.0	0.0	195.0
Third Meal	114	29.9	35.77	16.5	12.0	32.0	0.0	192.0
Total Daily Dose	115	83.0	92.19	50.0	36.0	90.0	0.0	474.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 10  
 15:32 06JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Baseline</b>								
First Meal	123	0.05	0.019	0.05	0.04	0.06	0.03	0.17
Second Meal	124	0.05	0.017	0.05	0.04	0.05	0.03	0.17
Third Meal	124	0.05	0.017	0.05	0.04	0.05	0.03	0.17
Total Daily Dose	124	0.15	0.052	0.14	0.12	0.16	0.10	0.52
<b>Week 0 (Visit 6)</b>								
First Meal	106	0.05	0.010	0.05	0.04	0.05	0.03	0.10
Second Meal	113	0.05	0.009	0.05	0.04	0.05	0.03	0.08
Third Meal	114	0.05	0.009	0.05	0.04	0.05	0.03	0.08
Total Daily Dose	115	0.14	0.029	0.13	0.12	0.15	0.04	0.23
<b>Week 1 (Visit 7)</b>								
First Meal	122	0.07	0.024	0.06	0.05	0.08	0.03	0.17
Second Meal	123	0.07	0.025	0.06	0.05	0.08	0.03	0.17
Third Meal	123	0.07	0.024	0.07	0.05	0.08	0.02	0.17
Total Daily Dose	123	0.20	0.070	0.19	0.16	0.24	0.10	0.52
<b>Week 2 (Visit 8)</b>								
First Meal	120	0.09	0.034	0.09	0.06	0.12	0.00	0.21
Second Meal	122	0.10	0.034	0.10	0.07	0.12	0.04	0.21
Third Meal	122	0.10	0.034	0.10	0.07	0.12	0.00	0.20
Total Daily Dose	122	0.29	0.097	0.28	0.21	0.35	0.04	0.59

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 10  
 15:32 06JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 3 (Visit 9)</b>								
First Meal	120	0.12	0.047	0.11	0.08	0.15	0.00	0.28
Second Meal	121	0.12	0.046	0.13	0.09	0.15	0.04	0.28
Third Meal	121	0.12	0.043	0.13	0.09	0.15	0.00	0.23
Total Daily Dose	121	0.36	0.128	0.36	0.26	0.46	0.04	0.76
<b>Week 4 (Visit 10)</b>								
First Meal	120	0.13	0.055	0.13	0.09	0.16	0.00	0.32
Second Meal	121	0.14	0.056	0.14	0.09	0.18	0.03	0.35
Third Meal	121	0.14	0.052	0.14	0.09	0.17	0.00	0.26
Total Daily Dose	121	0.40	0.154	0.40	0.28	0.50	0.06	0.82
<b>Week 5 (Visit 11)</b>								
First Meal	119	0.14	0.069	0.13	0.09	0.19	0.00	0.39
Second Meal	120	0.16	0.068	0.15	0.11	0.19	0.03	0.42
Third Meal	120	0.16	0.062	0.15	0.11	0.20	0.00	0.34
Total Daily Dose	120	0.45	0.185	0.44	0.32	0.57	0.04	1.00
<b>Week 6 (Visit 12)</b>								
First Meal	119	0.15	0.079	0.14	0.10	0.20	0.00	0.46
Second Meal	120	0.17	0.079	0.16	0.11	0.22	0.03	0.49
Third Meal	120	0.17	0.076	0.15	0.11	0.23	0.00	0.37
Total Daily Dose	120	0.49	0.215	0.46	0.33	0.62	0.04	1.09

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 10  
 15:32 06JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 7 (Visit 13)</b>								
First Meal	116	0.16	0.089	0.15	0.11	0.20	0.00	0.53
Second Meal	119	0.18	0.091	0.17	0.12	0.23	0.02	0.56
Third Meal	119	0.18	0.085	0.17	0.12	0.23	0.00	0.43
Total Daily Dose	119	0.53	0.245	0.49	0.34	0.65	0.02	1.30
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
First Meal	118	0.17	0.100	0.15	0.11	0.22	0.00	0.58
Second Meal	119	0.19	0.096	0.17	0.13	0.24	0.00	0.61
Third Meal	118	0.19	0.093	0.16	0.13	0.25	0.00	0.46
Total Daily Dose	119	0.54	0.263	0.48	0.38	0.68	0.02	1.38
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
First Meal	117	0.19	0.115	0.16	0.11	0.24	0.00	0.72
Second Meal	119	0.20	0.117	0.18	0.13	0.25	0.00	0.75
Third Meal	118	0.21	0.111	0.17	0.13	0.26	0.00	0.60
Total Daily Dose	119	0.59	0.309	0.51	0.38	0.73	0.00	1.75
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
First Meal	118	0.19	0.132	0.17	0.11	0.24	0.00	0.86
Second Meal	119	0.21	0.132	0.18	0.13	0.28	0.00	0.89
Third Meal	119	0.22	0.126	0.18	0.12	0.30	0.00	0.66
Total Daily Dose	119	0.62	0.352	0.52	0.39	0.80	0.00	1.93

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.rtf



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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 10  
 15:32 06JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 14 (Visit 17)								
First Meal	116	0.20	0.148	0.16	0.11	0.23	0.00	0.96
Second Meal	117	0.23	0.154	0.19	0.13	0.29	0.00	0.99
Third Meal	117	0.23	0.137	0.18	0.13	0.30	0.00	0.70
Total Daily Dose	117	0.65	0.397	0.53	0.41	0.76	0.00	2.19
Week 16 (Visit 18)								
First Meal	119	0.21	0.163	0.16	0.11	0.24	0.00	1.12
Second Meal	119	0.24	0.175	0.19	0.13	0.29	0.00	1.16
Third Meal	120	0.23	0.152	0.18	0.14	0.30	0.00	0.78
Total Daily Dose	120	0.67	0.444	0.53	0.39	0.80	0.00	2.41
Week 20 (Visit 19)								
First Meal	115	0.21	0.179	0.16	0.10	0.25	0.00	1.33
Second Meal	115	0.25	0.197	0.18	0.13	0.31	0.00	1.34
Third Meal	117	0.24	0.171	0.19	0.13	0.31	0.00	0.85
Total Daily Dose	117	0.69	0.484	0.53	0.39	0.80	0.00	2.87
Week 24 (Visit 20)								
First Meal	117	0.21	0.149	0.17	0.11	0.24	0.00	0.89
Second Meal	117	0.25	0.178	0.19	0.14	0.33	0.00	0.97
Third Meal	118	0.26	0.191	0.19	0.13	0.32	0.00	0.97
Total Daily Dose	118	0.71	0.472	0.58	0.40	0.90	0.00	2.61

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.rtf

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

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 10  
 15:32 06JUN2023  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 32 (Visit 21)								
First Meal	113	0.22	0.189	0.16	0.11	0.27	0.00	1.27
Second Meal	113	0.28	0.245	0.19	0.14	0.35	0.00	1.40
Third Meal	114	0.28	0.256	0.19	0.14	0.31	0.00	1.36
Total Daily Dose	114	0.78	0.628	0.56	0.42	0.88	0.00	3.46
Week 40 (Visit 22)								
First Meal	112	0.24	0.228	0.17	0.12	0.29	0.00	1.67
Second Meal	112	0.30	0.299	0.18	0.13	0.35	0.00	1.67
Third Meal	113	0.31	0.303	0.19	0.14	0.37	0.00	1.64
Total Daily Dose	113	0.84	0.763	0.58	0.42	0.94	0.00	4.33
Week 52 (Visit 23)								
First Meal	112	0.27	0.326	0.18	0.12	0.30	0.00	2.41
Second Meal	115	0.33	0.398	0.20	0.13	0.32	0.00	2.17
Third Meal	114	0.33	0.403	0.20	0.14	0.32	0.00	2.14
Total Daily Dose	115	0.92	1.073	0.58	0.41	0.92	0.00	6.47

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum

TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp\_cvd.rtf

**Anhang 4-H.1.2: Übersicht der verabreichten Notfalltherapien**

Summary of Rescue Therapy for Severe Persistent Hyperglycemia  
 By Decreasing Frequency  
 Safety analysis set: subpopulation with a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:56 03AUG2023  
 PDPM

Preferred Term	TZP 5mg (N=45)		TZP 10mg (N=45)		TZP 15mg (N=43)		TZP_ALL (N=133)		Lispro (N=124)		Total (N=257)		p-values
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*a
Subjects with >= 1 Rescue Therapy for Severe Persistent Hyperglycemia	1	(2.2)	0		0		1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)	0.768
ATC Level 4 BIGUANIDES	1	(2.2)	0		0		1	(0.8)	0		1	(0.4)	0.518
METFORMIN	1	(2.2)	0		0		1	(0.8)	0		1	(0.4)	0.518
ATC Level 4 SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITORS	0		0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)	>.999
EMPAGLIFLOZIN	0		0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)	>.999

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects who received medication; ATC = Anatomic Therapeutic Chemical; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.

\*a - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test.

WHODrug Version SEP22B3.

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects who received medication; ATC = Anatomic therapeutic chem History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/programs/stat/tfl/smcml4 cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/output/shared/smcml4 cvd.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/data/analysis/shared/cvd

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

**Anhang 4-H.2: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

**Anhang 4-H.2.1: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC**

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 17:17 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC						
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Cardiac disorders						
Overall						
	8/124 (6.45)	TZP_ALL	10/133 (7.52)	1.165 [0.475, 2.858] 0.8099	1.179 [0.450, 3.090] 0.8099	0.011 [-0.052, 0.073] 0.8099
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Gastrointestinal disorders						
Overall						
	10/124 (8.06)	TZP_ALL	43/133 (32.33)	4.009 [2.107, 7.627] <.0001	5.447 [2.595, 11.433] <.0001	0.243 [0.150, 0.335] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Infections and infestations						
Overall						

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

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 17:17 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC	43/124 (34.68)	TZP_ALL	23/133 (17.29)	0.499 [0.320, 0.777] 0.0017	0.394 [0.220, 0.705] 0.0017	-0.174 [-0.279, -0.068] 0.0017
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Investigations						
Overall						
	7/124 (5.65)	TZP_ALL	17/133 (12.78)	2.264 [0.972, 5.274] 0.0555	2.450 [0.979, 6.127] 0.0555	0.071 [0.002, 0.141] 0.0555
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders						
Overall						
	12/124 (9.68)	TZP_ALL	18/133 (13.53)	1.398 [0.703, 2.783] 0.4373	1.461 [0.673, 3.172] 0.4373	0.039 [-0.039, 0.117] 0.4373
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders						

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

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 17:17 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC						
Overall						
	10/124 (8.06)	TZP_ALL	11/133 (8.27)	1.026 [0.451, 2.330] >.9999	1.028 [0.421, 2.512] >.9999	0.002 [-0.065, 0.069] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Nervous system disorders						
Overall						
	13/124 (10.48)	TZP_ALL	12/133 (9.02)	0.861 [0.408, 1.814] 0.8337	0.847 [0.371, 1.934] 0.8337	-0.015 [-0.087, 0.058] 0.8337
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Renal and urinary disorders						
Overall						
	12/124 (9.68)	TZP_ALL	12/133 (9.02)	0.932 [0.435, 1.997] >.9999	0.926 [0.399, 2.145] >.9999	-0.007 [-0.078, 0.065] >.9999

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

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 17:17 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC						
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Vascular disorders						
Overall						
	10/124 (8.06)	TZP_ALL	8/133 (6.02)	0.746 [0.304, 1.829] 0.6271	0.730 [0.278, 1.913] 0.6271	-0.020 [-0.083, 0.042] 0.6271

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_cvd.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_cvd.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.2.2: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT**

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 2  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT COVID-19						
Overall						
	12/124 (9.68)	TZP_ALL	8/133 (6.02)	0.622 [0.263, 1.470] 0.3527	0.597 [0.236, 1.514] 0.3527	-0.037 [-0.103, 0.029] 0.3527
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Decreased appetite						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP_ALL	11/133 (8.27)	21.449 [1.277, 360.169] 0.0008	23.376 [1.362, 401.046] 0.0008	0.083 [0.036, 0.130] 0.0008
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea						
Overall						



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

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	2/124 (1.61)	TZP_ALL	11/133 (8.27)	5.128 [1.160, 22.676] 0.0203	5.500 [1.194, 25.334] 0.0203	0.067 [0.015, 0.118] 0.0203
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyspepsia						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP_ALL	12/133 (9.02)	23.315 [1.395, 389.636] 0.0004	25.617 [1.500, 437.465] 0.0004	0.090 [0.042, 0.139] 0.0004
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea						
Overall						
	1/124 (0.81)	TZP_ALL	19/133 (14.29)	17.714 [2.407, 130.362] <.0001	20.500 [2.701, 155.615] <.0001	0.135 [0.073, 0.196] <.0001

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.2.3: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC**

TEAEs graded as severe by SOC - ( $\geq 10$  patients in at least one treatment arm)  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
17:19 06JUN2023  
PDPM

No parameters met the minimum threshold for reporting.

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval;; CVD = cardiovascular disease.  
For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.  
\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.2.4: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT**

TEAEs graded as severe by PT - ( $\geq 10$  patients in at least one treatment arm)  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
17:19 06JUN2023  
PDPM

No parameters met the minimum threshold for reporting.

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.2.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC**

SAEs by SOC - ( $\geq 10$  patients in at least one treatment arm)  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
17:20 06JUN2023  
PDPM

No parameters met the minimum threshold for reporting.

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.2.6: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT**

SAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
17:20 06JUN2023  
PDPM

No parameters met the minimum threshold for reporting.

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.2.7: UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT**

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation with a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 15:59 06JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=45)		TZP 10mg (N=45)		TZP 15mg (N=43)		TZP ALL (N=133)		Lispro (N=124)		Total (N=257)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with >=1 AE	4	(8.9)	4	(8.9)	2	(4.7)	10	(7.5)	1	(0.8)	11	(4.3)
Investigations	1	(2.2)	1	(2.2)	2	(4.7)	4	(3.0)	0		4	(1.6)
Pancreatic enzymes increased	0		1	(2.2)	1	(2.3)	2	(1.5)	0		2	(0.8)
Lipase increased	1	(2.2)	0		0		1	(0.8)	0		1	(0.4)
Weight decreased	0		0		1	(2.3)	1	(0.8)	0		1	(0.4)
Gastrointestinal disorders	2	(4.4)	0		0		2	(1.5)	1	(0.8)	3	(1.2)
Colitis	0		0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
Diarrhoea	1	(2.2)	0		0		1	(0.8)	0		1	(0.4)
Nausea	1	(2.2)	0		0		1	(0.8)	0		1	(0.4)
Cardiac disorders	0		1	(2.2)	0		1	(0.8)	0		1	(0.4)
Acute myocardial infarction	0		1	(2.2)	0		1	(0.8)	0		1	(0.4)
General disorders and administration site conditions	1	(2.2)	0		0		1	(0.8)	0		1	(0.4)
Hypothermia	1	(2.2)	0		0		1	(0.8)	0		1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation with a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 15:59 06JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=45)		TZP 10mg (N=45)		TZP 15mg (N=43)		TZP_ALL (N=133)		Lispro (N=124)		Total (N=257)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	0		1	(2.2)	0		1	(0.8)	0		1	(0.4)
Acute kidney injury	0		1	(2.2)	0		1	(0.8)	0		1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/smaeall\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation with a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 15:59 06JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	p-values			
	Pairwise*a			
	TZP 5mg vs. Lispro	TZP 10mg vs. Lispro	TZP 15mg vs. Lispro	TZP ALL vs. Lispro
Subjects with >=1 AE	0.018	0.018	0.163	0.011
Investigations	0.266	0.266	0.065	0.123
Pancreatic enzymes increased	-	0.266	0.257	0.499
Lipase increased	0.266	-	-	>.999
Weight decreased	-	-	0.257	>.999
Gastrointestinal disorders	0.173	>.999	>.999	>.999
Colitis	>.999	>.999	>.999	0.482
Diarrhoea	0.266	-	-	>.999
Nausea	0.266	-	-	>.999
Cardiac disorders	-	0.266	-	>.999
Acute myocardial infarction	-	0.266	-	>.999
General disorders and administration site conditions	0.266	-	-	>.999
Hypothermia	0.266	-	-	>.999
Renal and urinary disorders	-	0.266	-	>.999
Acute kidney injury	-	0.266	-	>.999

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation with a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 15:59 06JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=45)		TZP 10mg (N=45)		TZP 15mg (N=43)		TZP_ALL (N=133)		Lispro (N=124)		Total (N=257)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0		1	(2.2)	0		1	(0.8)	0		1	(0.4)
Urticaria	0		1	(2.2)	0		1	(0.8)	0		1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety analysis set: subpopulation with a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 15:59 06JUN2023  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	p-values			
	Pairwise*a			
	TZP 5mg vs. Lispro	TZP 10mg vs. Lispro	TZP 15mg vs. Lispro	TZP_ALL vs. Lispro
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	0.266	-	>.999
Urticaria	-	0.266	-	>.999

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease; - = not calculable.

\*a - p values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/smaeall\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/smaeall\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.3: Angaben zu Patienten, die ihre Behandlung mit Insulin glargin beenden konnten**

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

Summary of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation with a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 12:48 15JUN2023

Timepoint	Category/Statistic	Weight (kg)	HbA1c (%)	FSG (mmol/L)	SMBG daily mean (mmol/L)
Visit of insulin glargine discontinuation	n	12	11	11	10
	Missing	1	2	2	3
	Mean	69.84	5.74	6.04	6.17
	Std. Dev.	9.94	0.44	1.25	0.62
	Median	68.65	5.80	5.90	5.96
	Min	54.5	5.1	4.6	5.4
	Max	88.0	6.7	8.4	7.5
Visit prior to insulin glargine discontinuation	n	13	11	11	4
	Missing	0	2	2	9
	Mean	72.65	5.89	5.90	6.20
	Std. Dev.	10.71	0.69	1.38	0.74
	Median	70.20	5.80	5.60	6.09
	Min	54.0	4.4	4.4	5.4
	Max	89.4	6.8	8.5	7.2

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose;  
 n = number of subjects in the specific category; Std.Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum;  
 CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_glar\_disc\_cvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_glar\_disc\_cvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation with a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 2  
 15:17 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-139-02583	TZP 5mg	Week 52 (Visit 23)	78.5	81.2	5.9	5.7
I8F-MC-GPHD-432-01916	TZP 5mg	Week 24 (Visit 20)	63.1	65.3	5.8	5.8
I8F-MC-GPHD-633-01512	TZP 5mg	Week 24 (Visit 20)	61.7	64.5	5.9	6
I8F-MC-GPHD-609-01791	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	60	59	5.3	
I8F-MC-GPHD-704-01164	TZP 10mg	Week 14 (Visit 17)		87.2		6.8
I8F-MC-GPHD-128-02349	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	69.2	70.2	5.5	
I8F-MC-GPHD-132-01039	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	78.5	79.9	5.3	5.3
I8F-MC-GPHD-327-01043	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	88	89.4	5.9	5.8
I8F-MC-GPHD-609-02366	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	62.6	68.8	5.1	4.4
I8F-MC-GPHD-651-03002	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	54.5	54	6	5.9
I8F-MC-GPHD-703-03054	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	78.7	78.3		6.6
I8F-MC-GPHD-706-02244	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	68.1	68.4	5.7	5.7
I8F-MC-GPHD-707-02041	TZP 15mg	Week 20 (Visit 19)	75.2	78.3	6.7	6.8

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/l\_gba\_glar\_disc\_cvd.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/l\_gba\_glar\_disc\_cvd.rtf

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

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set: subpopulation with a history of CVD  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 15:17 15JUN2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG (mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG (mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-139-02583	TZP 5mg	5.38447	4.4408	N	N	5.9594	6.16161
I8F-MC-GPHD-432-01916	TZP 5mg	8.3	8.5	N	N	6.3559	
I8F-MC-GPHD-633-01512	TZP 5mg	5.21794	4.4408	N	N	5.9594	
I8F-MC-GPHD-609-01791	TZP 10mg	5.10692		N	N	5.41619	
I8F-MC-GPHD-704-01164	TZP 10mg		6.4	N	N		
I8F-MC-GPHD-128-02349	TZP 15mg	5.10692		N	N	6.95461	
I8F-MC-GPHD-132-01039	TZP 15mg	4.60733	4.88488	N	N	5.73736	6.01491
I8F-MC-GPHD-327-01043	TZP 15mg	5.9	5.3	N	N	5.86429	
I8F-MC-GPHD-609-02366	TZP 15mg	5.99508	4.55182	N	N	5.77304	5.42016
I8F-MC-GPHD-651-03002	TZP 15mg	6.21712	6.49467	N	N	7.45817	
I8F-MC-GPHD-703-03054	TZP 15mg		5.6	N	N		7.19286
I8F-MC-GPHD-706-02244	TZP 15mg	6.2	6.4	N	N	6.2	
I8F-MC-GPHD-707-02041	TZP 15mg	8.4	7.9	N	N		

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tf1/1\_gba\_glar\_disc\_cvd.sas  
 Data location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc\_cvd.rtf

#### **Anhang 4-H.4: Subgruppenanalysen**

##### **Anhang 4-H.4.1: Gesamtmortalität**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.



**Anhang 4-H.4.2: HbA<sub>1c</sub>-Wert**

HbA<sub>1c</sub> - Mean change in HbA<sub>1c</sub> from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 4 (Visit 10)	132 8.71 (0.98)	130 -0.697 (0.049)	124 8.65 (0.97)	119 -0.466 (0.047)	-0.231 [-0.37;-0.09] 0.0011 -0.4283 [-0.68;-0.18]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 8 (Visit 14)		127 -1.280 (0.067)		121 -0.951 (0.061)	-0.328 [-0.51;-0.15] 0.0004 -0.4591 [-0.71;-0.21]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 12 (Visit 16)		128 -1.673 (0.070)		120 -1.220 (0.079)	-0.453 [-0.66;-0.24] <0.0001 -0.5465 [-0.80;-0.29]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 16 (Visit 18)		129 -1.942 (0.073)		121 -1.388 (0.087)	-0.554 [-0.78;-0.33] <0.0001 -0.6228 [-0.88;-0.37]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 20 (Visit 19)		127 -2.050 (0.082)		118 -1.373 (0.098)	-0.677 [-0.93;-0.43] <0.0001 -0.6814 [-0.94;-0.42]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 24 (Visit 20)		128 -2.068 (0.090)		117 -1.313 (0.102)	-0.755 [-1.02;-0.49] <0.0001 -0.7144 [-0.97;-0.46]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 40 (Visit 22)		122 -1.993 (0.095)		116 -1.113 (0.113)	-0.881 [-1.17;-0.59] <0.0001 -0.7779 [-1.04;-0.51]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 52 (Visit 23)		123 -1.935 (0.102)		117 -1.086 (0.111)	-0.849 [-1.14;-0.55] <0.0001 -0.7299 [-0.99;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 4 (Visit 10)	71 8.80 (0.98)	69 -0.753 (0.067)	59 8.83 (1.02)	57 -0.475 (0.065)	-0.278 [-0.47;-0.08] 0.0055 -0.5238 [-0.88;-0.17]	0.0778
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 8 (Visit 14)		70 -1.304 (0.094)		57 -0.935 (0.081)	-0.369 [-0.62;-0.12] 0.0042 -0.5164 [-0.87;-0.16]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 12 (Visit 16)		70 -1.693 (0.103)		57 -1.114 (0.121)	-0.579 [-0.90;-0.26] 0.0005 -0.6544 [-1.01;-0.30]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 16 (Visit 18)		70 -1.981 (0.097)		58 -1.268 (0.136)	-0.713 [-1.05;-0.38] <0.0001 -0.7756 [-1.14;-0.41]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 20 (Visit 19)		70 -2.147 (0.105)		54 -1.183 (0.157)	-0.965 [-1.34;-0.59] <0.0001 -0.9588 [-1.33;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 24 (Visit 20)		70 -2.198 (0.116)		53 -1.069 (0.162)	-1.129 [-1.53;-0.73] <0.0001 -1.0582 [-1.44;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 40 (Visit 22)		65 -2.076 (0.118)		53 -0.872 (0.175)	-1.204 [-1.62;-0.78] <0.0001 -1.0871 [-1.48;-0.70]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 52 (Visit 23)		66 -2.062 (0.130)		54 -0.771 (0.176)	-1.291 [-1.73;-0.86] <0.0001 -1.1038 [-1.49;-0.72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 4 (Visit 10)	61 8.60 (0.98)	61 -0.616 (0.072)	65 8.48 (0.89)	62 -0.480 (0.067)	-0.136 [-0.34;0.07] 0.1908 -0.2493 [-0.60;0.11]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 8 (Visit 14)		57 -1.243 (0.093)		64 -0.991 (0.084)	-0.252 [-0.50;-0.00] 0.0496 -0.3692 [-0.73;-0.01]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 12 (Visit 16)		58 -1.637 (0.096)		63 -1.340 (0.093)	-0.297 [-0.57;-0.03] 0.0308 -0.4022 [-0.76;-0.04]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 16 (Visit 18)		59 -1.878 (0.113)		63 -1.520 (0.099)	-0.358 [-0.66;-0.06] 0.0205 -0.4336 [-0.79;-0.07]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 20 (Visit 19)		57 -1.910 (0.136)		64 -1.562 (0.110)	-0.349 [-0.70;0.00] 0.0521 -0.3654 [-0.73;-0.01]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 24 (Visit 20)		58 -1.890 (0.147)		64 -1.544 (0.112)	-0.346 [-0.72;0.03] 0.0677 -0.3421 [-0.70;0.02]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 40 (Visit 22)		57 -1.876 (0.156)		63 -1.338 (0.134)	-0.538 [-0.95;-0.13] 0.0103 -0.4814 [-0.84;-0.12]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 52 (Visit 23)		57 -1.766 (0.167)		63 -1.386 (0.120)	-0.380 [-0.79;0.03] 0.0684 -0.3427 [-0.70;0.02]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 4 (Visit 10)	71 8.73 (0.97)	70 -0.717 (0.066)	59 8.71 (0.95)	56 -0.426 (0.058)	-0.292 [-0.48;-0.10] 0.0026 -0.5759 [-0.93;-0.22]	0.7882

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 8 (Visit 14)		68 -1.362 (0.093)		57 -0.889 (0.091)	-0.473 [-0.74;-0.21] 0.0006 -0.6469 [-1.01;-0.29]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 12 (Visit 16)		70 -1.723 (0.100)		58 -1.116 (0.120)	-0.607 [-0.92;-0.30] 0.0002 -0.6966 [-1.05;-0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 16 (Visit 18)		69 -1.953 (0.105)		58 -1.396 (0.115)	-0.558 [-0.87;-0.25] 0.0005 -0.6387 [-1.00;-0.28]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 20 (Visit 19)		68 -2.014 (0.125)		56 -1.378 (0.120)	-0.636 [-0.98;-0.29] 0.0004 -0.6525 [-1.02;-0.29]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 24 (Visit 20)		69 -2.051 (0.137)		55 -1.304 (0.128)	-0.747 [-1.12;-0.38] 0.0001 -0.7051 [-1.07;-0.34]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 40 (Visit 22)		65 -1.995 (0.139)		55 -1.116 (0.147)	-0.879 [-1.28;-0.48] <0.0001 -0.7928 [-1.17;-0.42]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 52 (Visit 23)		64 -1.966 (0.146)		55 -1.118 (0.143)	-0.848 [-1.25;-0.44] <0.0001 -0.7549 [-1.13;-0.38]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 4 (Visit 10)	61 8.68 (1.00)	60 -0.665 (0.070)	65 8.60 (0.98)	63 -0.511 (0.069)	-0.155 [-0.35;0.04] 0.1187 -0.2823 [-0.64;0.07]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 8 (Visit 14)		59 -1.177 (0.091)		64 -1.015 (0.082)	-0.162 [-0.41;0.08] 0.1954 -0.2391 [-0.59;0.12]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 12 (Visit 16)		58 -1.614 (0.095)		62 -1.323 (0.103)	-0.290 [-0.57;-0.01] 0.0432 -0.3766 [-0.74;-0.02]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 16 (Visit 18)		60 -1.927 (0.099)		63 -1.385 (0.130)	-0.542 [-0.87;-0.22] 0.0013 -0.5956 [-0.96;-0.23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 20 (Visit 19)		59 -2.091 (0.102)		62 -1.373 (0.152)	-0.717 [-1.08;-0.35] 0.0002 -0.7050 [-1.07;-0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 24 (Visit 20)		59 -2.091 (0.111)		62 -1.325 (0.156)	-0.766 [-1.15;-0.39] 0.0001 -0.7229 [-1.09;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 40 (Visit 22)		57 -2.008 (0.119)		61 -1.101 (0.171)	-0.907 [-1.32;-0.49] <0.0001 -0.7922 [-1.17;-0.42]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 52 (Visit 23)		59 -1.925 (0.134)		62 -1.045 (0.166)	-0.879 [-1.31;-0.45] <0.0001 -0.7443 [-1.11;-0.38]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 4 (Visit 10)	74 8.75 (0.86)	72 -0.636 (0.062)	60 8.64 (0.93)	57 -0.423 (0.066)	-0.213 [-0.40;-0.03] 0.0246 -0.4169 [-0.77;-0.07]	0.3322
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 8 (Visit 14)		70 -1.203 (0.083)	60 -0.936 (0.102)	-0.267 [-0.53;-0.00] 0.0466 -0.3608 [-0.71;-0.01]		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 12 (Visit 16)		73 -1.636 (0.087)	58 -1.129 (0.131)	-0.507 [-0.82;-0.19] 0.0017 -0.5859 [-0.94;-0.23]		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 16 (Visit 18)		73 -1.867 (0.095)	60 -1.286 (0.136)	-0.581 [-0.91;-0.25] 0.0007 -0.6253 [-0.97;-0.28]		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 20 (Visit 19)		72 -1.936 (0.116)	59 -1.232 (0.143)	-0.704 [-1.07;-0.34] 0.0002 -0.6802 [-1.03;-0.33]		

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 24 (Visit 20)		73 -1.979 (0.125)		58 -1.160 (0.156)	-0.818 [-1.21;-0.42] <0.0001 -0.7297 [-1.09;-0.37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 40 (Visit 22)		68 -1.928 (0.124)		57 -0.996 (0.156)	-0.932 [-1.33;-0.54] <0.0001 -0.8498 [-1.22;-0.48]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 52 (Visit 23)		68 -1.892 (0.129)		58 -1.002 (0.156)	-0.890 [-1.29;-0.49] <0.0001 -0.7928 [-1.16;-0.43]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 4 (Visit 10)	44 8.65 (1.12)	44 -0.743 (0.090)	54 8.68 (1.04)	52 -0.531 (0.075)	-0.211 [-0.45;0.02] 0.0766 -0.3729 [-0.78;0.03]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 8 (Visit 14)		44 -1.322 (0.133)		52 -1.011 (0.079)	-0.312 [-0.62;-0.00] 0.0475 -0.4260 [-0.83;-0.02]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 12 (Visit 16)		42 -1.657 (0.142)		53 -1.370 (0.106)	-0.287 [-0.64;0.07] 0.1093 -0.3407 [-0.75;0.07]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 16 (Visit 18)		43 -2.017 (0.143)		53 -1.569 (0.118)	-0.448 [-0.81;-0.08] 0.0173 -0.5003 [-0.91;-0.09]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 20 (Visit 19)		42 -2.163 (0.149)		50 -1.620 (0.145)	-0.543 [-0.95;-0.13] 0.0103 -0.5445 [-0.96;-0.13]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 24 (Visit 20)		42 -2.102 (0.165)		51 -1.509 (0.138)	-0.593 [-1.02;-0.17] 0.0070 -0.5774 [-0.99;-0.16]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 40 (Visit 22)		41 -2.119 (0.174)		50 -1.285 (0.172)	-0.834 [-1.32;-0.35] 0.0009 -0.7121 [-1.14;-0.29]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 52 (Visit 23)		42 -2.043 (0.191)		50 -1.195 (0.168)	-0.848 [-1.35;-0.34] 0.0012 -0.7000 [-1.12;-0.28]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 4 (Visit 10)	14 8.66 (1.15)	14 -0.845 (0.147)	10 8.52 (0.83)	10 -0.421 (0.128)	-0.424 [-0.85;-0.00] 0.0487 -0.8281 [-1.65;-0.01]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 8 (Visit 14)		13 -1.500 (0.142)		9 -0.790 (0.180)	-0.711 [-1.20;-0.22] 0.0068 -1.3041 [-2.21;-0.40]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 12 (Visit 16)		13 -1.876 (0.147)		9 -1.015 (0.208)	-0.861 [-1.40;-0.32] 0.0035 -1.4527 [-2.38;-0.53]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 16 (Visit 18)		13 -2.051 (0.141)		8 -0.980 (0.364)	-1.070 [-1.89;-0.25] 0.0132 -1.3812 [-2.32;-0.44]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 20 (Visit 19)		13 -2.259 (0.115)		9 -0.964 (0.375)	-1.294 [-2.12;-0.47] 0.0038 -1.5945 [-2.54;-0.65]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 24 (Visit 20)		13 -2.415 (0.122)		8 -1.118 (0.455)	-1.297 [-2.29;-0.31] 0.0126 -1.4557 [-2.41;-0.50]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 40 (Visit 22)		13 -2.028 (0.233)		9 -0.807 (0.486)	-1.221 [-2.35;-0.09] 0.0357 -1.0403 [-1.91;-0.17]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 52 (Visit 23)		13 -1.921 (0.281)		9 -1.029 (0.462)	-0.893 [-2.03;0.24] 0.1165 -0.7291 [-1.57;0.12]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 4 (Visit 10)	66 7.94 (0.42)	65 -0.527 (0.045)	61 7.85 (0.45)	59 -0.374 (0.062)	-0.153 [-0.31;0.00] 0.0530 -0.3663 [-0.72;-0.01]	0.5649

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 8 (Visit 14)		63 -1.011 (0.080)		59 -0.626 (0.077)	-0.385 [-0.61;-0.16] 0.0009 -0.6239 [-0.99;-0.26]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 12 (Visit 16)		64 -1.281 (0.080)		58 -0.797 (0.094)	-0.484 [-0.73;-0.24] 0.0002 -0.7153 [-1.08;-0.35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 16 (Visit 18)		63 -1.473 (0.075)		59 -0.874 (0.107)	-0.599 [-0.86;-0.34] <0.0001 -0.8407 [-1.21;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 20 (Visit 19)		63 -1.539 (0.097)		58 -0.900 (0.120)	-0.639 [-0.94;-0.33] <0.0001 -0.7605 [-1.13;-0.39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 24 (Visit 20)		64 -1.561 (0.107)		59 -0.800 (0.132)	-0.761 [-1.09;-0.43] <0.0001 -0.8151 [-1.18;-0.45]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 40 (Visit 22)		61 -1.579 (0.101)		57 -0.681 (0.149)	-0.898 [-1.25;-0.54] <0.0001 -0.9284 [-1.31;-0.55]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 52 (Visit 23)		62 -1.533 (0.102)		58 -0.690 (0.147)	-0.843 [-1.19;-0.49] <0.0001 -0.8701 [-1.24;-0.50]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 4 (Visit 10)	66 9.47 (0.76)	65 -0.858 (0.089)	63 9.42 (0.65)	60 -0.559 (0.067)	-0.300 [-0.53;-0.07] 0.0113 -0.4743 [-0.83;-0.12]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 8 (Visit 14)		64 -1.542 (0.106)		62 -1.272 (0.086)	-0.270 [-0.55;0.01] 0.0569 -0.3502 [-0.70;0.00]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 12 (Visit 16)		64 -2.055 (0.109)		62 -1.630 (0.114)	-0.425 [-0.74;-0.11] 0.0089 -0.4813 [-0.84;-0.13]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 16 (Visit 18)		66 -2.398 (0.113)		62 -1.885 (0.119)	-0.513 [-0.84;-0.18] 0.0026 -0.5546 [-0.91;-0.20]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 20 (Visit 19)		64 -2.548 (0.118)		60 -1.837 (0.140)	-0.711 [-1.08;-0.34] 0.0002 -0.7020 [-1.06;-0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 24 (Visit 20)		64 -2.563 (0.131)		58 -1.802 (0.137)	-0.761 [-1.14;-0.38] 0.0001 -0.7276 [-1.09;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 40 (Visit 22)		61 -2.394 (0.153)		59 -1.534 (0.160)	-0.860 [-1.30;-0.42] 0.0002 -0.7092 [-1.08;-0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 52 (Visit 23)		61 -2.320 (0.172)		59 -1.463 (0.163)	-0.857 [-1.33;-0.39] 0.0005 -0.6600 [-1.03;-0.29]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 17 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 4 (Visit 10)	28 8.74 (1.10)	26 -0.698 (0.106)	18 8.55 (0.71)	18 -0.275 (0.217)	-0.423 [-0.92;0.08] 0.0954 -0.5788 [-1.18;0.02]	0.3072
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 8 (Visit 14)		28 -1.451 (0.160)	18 -0.691 (0.214)	-0.760 [-1.32;-0.20] 0.0097 -0.8558 [-1.46;-0.25]		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 12 (Visit 16)		28 -1.873 (0.167)	17 -1.068 (0.214)	-0.805 [-1.38;-0.23] 0.0072 -0.8969 [-1.52;-0.28]		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 16 (Visit 18)		28 -2.115 (0.176)	18 -1.125 (0.243)	-0.991 [-1.63;-0.35] 0.0034 -1.0030 [-1.62;-0.39]		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 20 (Visit 19)		27 -2.128 (0.194)	17 -1.260 (0.327)	-0.868 [-1.66;-0.07] 0.0332 -0.7420 [-1.36;-0.13]		

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 24 (Visit 20)		28 -2.055 (0.214)		17 -1.205 (0.296)	-0.850 [-1.61;-0.09] 0.0304 -0.7168 [-1.33;-0.11]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 40 (Visit 22)		26 -1.943 (0.270)		16 -1.277 (0.263)	-0.666 [-1.44;0.11] 0.0898 -0.5171 [-1.14;0.10]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 52 (Visit 23)		26 -1.921 (0.270)		16 -1.289 (0.261)	-0.631 [-1.40;0.14] 0.1049 -0.4905 [-1.11;0.13]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 4 (Visit 10)	104 8.70 (0.95)	104 -0.689 (0.055)	106 8.67 (1.01)	101 -0.500 (0.040)	-0.189 [-0.33;-0.05] 0.0077 -0.3843 [-0.66;-0.11]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 8 (Visit 14)		99 -1.238 (0.070)		103 -1.000 (0.060)	-0.239 [-0.42;-0.06] 0.0106 -0.3660 [-0.64;-0.09]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 19 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 12 (Visit 16)		100 -1.625 (0.071)		103 -1.251 (0.085)	-0.374 [-0.59;-0.15] 0.0009 -0.4725 [-0.75;-0.19]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 16 (Visit 18)		101 -1.900 (0.072)		103 -1.439 (0.091)	-0.462 [-0.69;-0.23] 0.0001 -0.5544 [-0.83;-0.27]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 20 (Visit 19)		100 -2.033 (0.085)		101 -1.400 (0.099)	-0.633 [-0.89;-0.38] <0.0001 -0.6860 [-0.97;-0.40]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 24 (Visit 20)		100 -2.078 (0.093)		100 -1.343 (0.105)	-0.735 [-1.01;-0.46] <0.0001 -0.7393 [-1.03;-0.45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 40 (Visit 22)		96 -2.016 (0.090)		100 -1.111 (0.121)	-0.905 [-1.20;-0.61] <0.0001 -0.8513 [-1.14;-0.56]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 20 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 52 (Visit 23)		97 -1.947 (0.101)		101 -1.094 (0.120)	-0.853 [-1.16;-0.54] <0.0001 -0.7705 [-1.06;-0.48]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 4 (Visit 10)	31 8.51 (0.93)	30 -0.928 (0.109)	33 8.85 (1.18)	33 -0.459 (0.108)	-0.469 [-0.80;-0.14] 0.0066 -0.7707 [-1.28;-0.26]	0.1639
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 8 (Visit 14)		31 -1.394 (0.132)		33 -1.050 (0.099)	-0.344 [-0.69;0.00] 0.0503 -0.5265 [-1.03;-0.03]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 12 (Visit 16)		31 -1.704 (0.145)		33 -1.283 (0.152)	-0.420 [-0.86;0.02] 0.0584 -0.4993 [-1.00;-0.00]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 16 (Visit 18)		30 -2.065 (0.132)		33 -1.417 (0.170)	-0.648 [-1.09;-0.20] 0.0053 -0.7472 [-1.26;-0.24]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 21 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 20 (Visit 19)		31 -2.139 (0.111)		31 -1.349 (0.214)	-0.790 [-1.29;-0.29] 0.0027 -0.8306 [-1.35;-0.31]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 24 (Visit 20)		30 -2.075 (0.152)		30 -1.173 (0.236)	-0.902 [-1.48;-0.33] 0.0028 -0.8275 [-1.35;-0.30]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 40 (Visit 22)		29 -1.917 (0.166)		30 -0.839 (0.256)	-1.078 [-1.70;-0.45] 0.0011 -0.9140 [-1.45;-0.38]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 52 (Visit 23)		30 -1.907 (0.156)		31 -0.893 (0.240)	-1.014 [-1.60;-0.43] 0.0010 -0.9013 [-1.43;-0.37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 4 (Visit 10)	101 8.77 (0.99)	100 -0.637 (0.053)	91 8.58 (0.87)	86 -0.456 (0.051)	-0.181 [-0.33;-0.03] 0.0173 -0.3592 [-0.65;-0.07]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 22 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 8 (Visit 14)		96 -1.257 (0.075)		88 -0.903 (0.071)	-0.354 [-0.56;-0.15] 0.0008 -0.5056 [-0.80;-0.21]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 12 (Visit 16)		97 -1.676 (0.079)		87 -1.185 (0.091)	-0.491 [-0.73;-0.25] <0.0001 -0.6046 [-0.90;-0.31]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 16 (Visit 18)		99 -1.916 (0.085)		88 -1.367 (0.097)	-0.549 [-0.80;-0.29] <0.0001 -0.6259 [-0.92;-0.33]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 20 (Visit 19)		96 -2.030 (0.103)		87 -1.374 (0.106)	-0.656 [-0.95;-0.36] <0.0001 -0.6580 [-0.96;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 24 (Visit 20)		98 -2.077 (0.108)		87 -1.357 (0.107)	-0.720 [-1.02;-0.42] <0.0001 -0.6966 [-0.99;-0.40]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 23 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 40 (Visit 22)		93 -2.028 (0.112)		86 -1.211 (0.121)	-0.817 [-1.14;-0.49] <0.0001 -0.7441 [-1.05;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 52 (Visit 23)		93 -1.954 (0.123)		86 -1.161 (0.121)	-0.794 [-1.13;-0.45] <0.0001 -0.6869 [-0.99;-0.39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 4 (Visit 10)	26 8.38 (0.82)	26 -0.676 (0.095)	23 8.23 (0.88)	22 -0.419 (0.071)	-0.257 [-0.52;0.00] 0.0543 -0.5991 [-1.17;-0.03]	0.3461
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 8 (Visit 14)		24 -1.187 (0.141)		22 -0.819 (0.117)	-0.368 [-0.75;0.02] 0.0606 -0.5779 [-1.16;0.00]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 12 (Visit 16)		25 -1.493 (0.140)		21 -1.087 (0.158)	-0.407 [-0.85;0.03] 0.0683 -0.5626 [-1.14;0.02]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 24 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 16 (Visit 18)		25 -1.665 (0.164)		22 -1.208 (0.188)	-0.457 [-0.97;0.06] 0.0800 -0.5298 [-1.10;0.04]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 20 (Visit 19)		25 -1.551 (0.228)		22 -1.218 (0.207)	-0.333 [-0.96;0.30] 0.2900 -0.3075 [-0.87;0.26]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 24 (Visit 20)		25 -1.470 (0.243)		22 -1.191 (0.212)	-0.280 [-0.94;0.38] 0.3964 -0.2466 [-0.81;0.32]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 40 (Visit 22)		22 -1.537 (0.257)		21 -1.012 (0.247)	-0.525 [-1.25;0.20] 0.1495 -0.4405 [-1.03;0.15]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 52 (Visit 23)		22 -1.326 (0.277)		22 -0.933 (0.235)	-0.393 [-1.13;0.34] 0.2873 -0.3200 [-0.90;0.26]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 25 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 4 (Visit 10)	106 8.79 (1.00)	104 -0.705 (0.057)	101 8.75 (0.96)	97 -0.468 (0.055)	-0.237 [-0.40;-0.08] 0.0041 -0.4208 [-0.70;-0.14]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 8 (Visit 14)		103 -1.306 (0.075)		99 -0.974 (0.070)	-0.331 [-0.54;-0.12] 0.0019 -0.4518 [-0.73;-0.17]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 12 (Visit 16)		103 -1.718 (0.079)		99 -1.244 (0.090)	-0.474 [-0.71;-0.23] 0.0001 -0.5577 [-0.84;-0.28]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 16 (Visit 18)		104 -2.009 (0.080)		99 -1.422 (0.098)	-0.588 [-0.84;-0.34] <0.0001 -0.6560 [-0.94;-0.37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 20 (Visit 19)		102 -2.172 (0.082)		96 -1.403 (0.110)	-0.770 [-1.04;-0.50] <0.0001 -0.8016 [-1.09;-0.51]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 26 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 24 (Visit 20)		103 -2.213 (0.091)		95 -1.334 (0.115)	-0.879 [-1.17;-0.59] <0.0001 -0.8581 [-1.15;-0.57]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 40 (Visit 22)		100 -2.106 (0.098)		95 -1.132 (0.127)	-0.974 [-1.29;-0.66] <0.0001 -0.8735 [-1.17;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 52 (Visit 23)		101 -2.073 (0.107)		95 -1.117 (0.125)	-0.956 [-1.28;-0.63] <0.0001 -0.8334 [-1.13;-0.54]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	33 8.72 (0.97)	32 -0.685 (0.126)	48 8.70 (0.91)	44 -0.482 (0.069)	-0.203 [-0.50;0.10] 0.1821 -0.3508 [-0.81;0.11]	0.2577
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		33 -1.364 (0.138)		48 -1.045 (0.080)	-0.319 [-0.65;0.01] 0.0586 -0.4828 [-0.93;-0.03]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 27 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		32 -1.822 (0.128)		46 -1.311 (0.104)	-0.511 [-0.85;-0.17] 0.0040 -0.7160 [-1.18;-0.25]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		33 -2.125 (0.120)		47 -1.419 (0.129)	-0.705 [-1.06;-0.35] 0.0002 -0.8721 [-1.34;-0.41]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		32 -2.245 (0.144)		46 -1.325 (0.150)	-0.920 [-1.34;-0.50] <0.0001 -0.9806 [-1.46;-0.50]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		33 -2.237 (0.155)		46 -1.209 (0.158)	-1.027 [-1.48;-0.58] <0.0001 -1.0262 [-1.50;-0.55]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		29 -1.902 (0.173)		44 -0.902 (0.211)	-1.000 [-1.55;-0.45] 0.0006 -0.8079 [-1.29;-0.32]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 28 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		30 -1.736 (0.207)		45 -1.058 (0.195)	-0.678 [-1.25;-0.11] 0.0209 -0.5453 [-1.02;-0.08]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	52 8.69 (1.05)	51 -0.702 (0.068)	46 8.62 (0.93)	45 -0.459 (0.095)	-0.243 [-0.48;-0.00] 0.0479 -0.4311 [-0.84;-0.03]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		49 -1.314 (0.106)		44 -0.819 (0.116)	-0.495 [-0.81;-0.18] 0.0022 -0.6550 [-1.07;-0.24]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		51 -1.690 (0.117)		45 -1.079 (0.148)	-0.611 [-0.99;-0.24] 0.0017 -0.6699 [-1.08;-0.26]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		50 -1.947 (0.131)		45 -1.273 (0.146)	-0.674 [-1.06;-0.29] 0.0008 -0.7094 [-1.12;-0.29]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 29 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		49 -2.000 (0.138)		43 -1.337 (0.165)	-0.663 [-1.09;-0.24] 0.0028 -0.6473 [-1.07;-0.23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		50 -2.014 (0.149)		43 -1.264 (0.170)	-0.750 [-1.20;-0.30] 0.0014 -0.6923 [-1.11;-0.27]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		48 -1.929 (0.159)		44 -1.191 (0.177)	-0.738 [-1.20;-0.27] 0.0023 -0.6491 [-1.07;-0.23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		50 -1.914 (0.165)		44 -1.076 (0.185)	-0.838 [-1.32;-0.35] 0.0009 -0.7023 [-1.12;-0.28]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	47 8.71 (0.92)	47 -0.628 (0.075)	30 8.61 (1.13)	30 -0.535 (0.072)	-0.092 [-0.32;0.13] 0.4124 -0.1960 [-0.66;0.26]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 30 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		45 -1.121 (0.101)		29 -1.108 (0.085)	-0.013 [-0.29;0.26] 0.9242 -0.0221 [-0.49;0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		45 -1.489 (0.111)		29 -1.401 (0.141)	-0.088 [-0.45;0.28] 0.6330 -0.1170 [-0.58;0.35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		46 -1.754 (0.107)		29 -1.623 (0.136)	-0.131 [-0.48;0.22] 0.4586 -0.1804 [-0.65;0.29]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		46 -1.918 (0.132)		29 -1.614 (0.146)	-0.304 [-0.70;0.09] 0.1320 -0.3560 [-0.82;0.11]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		45 -1.954 (0.153)		28 -1.634 (0.154)	-0.320 [-0.76;0.11] 0.1464 -0.3371 [-0.81;0.14]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 31 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		45 -2.072 (0.153)		28 -1.417 (0.121)	-0.655 [-1.05;-0.26] 0.0016 -0.7274 [-1.21;-0.24]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		43 -2.034 (0.158)		28 -1.286 (0.152)	-0.748 [-1.19;-0.30] 0.0013 -0.7861 [-1.28;-0.29]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	112 8.70 (0.98)	110 -0.675 (0.053)	116 8.68 (0.95)	111 -0.473 (0.050)	-0.202 [-0.35;-0.06] 0.0067 -0.3747 [-0.64;-0.11]	0.1133
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		107 -1.288 (0.072)		114 -0.956 (0.064)	-0.332 [-0.52;-0.14] 0.0007 -0.4648 [-0.73;-0.20]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		108 -1.710 (0.074)		113 -1.216 (0.082)	-0.494 [-0.71;-0.28] <0.0001 -0.5999 [-0.87;-0.33]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 32 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		109 -1.975 (0.078)		114 -1.393 (0.089)	-0.582 [-0.82;-0.35] <0.0001 -0.6548 [-0.92;-0.39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		107 -2.086 (0.089)		111 -1.370 (0.101)	-0.716 [-0.98;-0.45] <0.0001 -0.7178 [-0.99;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		109 -2.099 (0.095)		110 -1.315 (0.105)	-0.784 [-1.06;-0.50] <0.0001 -0.7482 [-1.02;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		102 -2.009 (0.104)		109 -1.105 (0.118)	-0.905 [-1.21;-0.60] <0.0001 -0.7872 [-1.07;-0.51]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		104 -1.942 (0.110)		110 -1.094 (0.116)	-0.848 [-1.16;-0.54] <0.0001 -0.7255 [-1.00;-0.45]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 33 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	20 8.73 (1.01)	20 -0.804 (0.158)	8 8.26 (1.12)	8 -0.419 (0.139)	-0.385 [-0.85;0.08] 0.0986 -0.5849 [-1.40;0.23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		20 -1.224 (0.215)		7 -0.947 (0.100)	-0.277 [-0.78;0.23] 0.2600 -0.3168 [-1.16;0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		20 -1.459 (0.232)		7 -1.347 (0.165)	-0.112 [-0.72;0.49] 0.6996 -0.1165 [-0.95;0.72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		20 -1.749 (0.211)		7 -1.376 (0.273)	-0.372 [-1.10;0.36] 0.2949 -0.4039 [-1.25;0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		20 -1.844 (0.207)		7 -1.463 (0.290)	-0.381 [-1.13;0.37] 0.2973 -0.4145 [-1.26;0.43]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 34 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		19 -1.883 (0.264)		7 -1.320 (0.313)	-0.564 [-1.43;0.30] 0.1863 -0.5059 [-1.36;0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		20 -1.884 (0.268)		7 -1.276 (0.212)	-0.607 [-1.33;0.12] 0.0941 -0.5458 [-1.39;0.30]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		19 -1.880 (0.292)		7 -1.005 (0.280)	-0.875 [-1.73;-0.02] 0.0448 -0.7293 [-1.59;0.13]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	18 8.29 (0.94)	17 -0.692 (0.076)	13 8.48 (0.73)	12 -0.232 (0.281)	-0.460 [-1.08;0.16] 0.1360 -0.6698 [-1.41;0.07]	0.5795
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		18 -1.321 (0.148)		13 -0.485 (0.264)	-0.837 [-1.47;-0.20] 0.0122 -1.0471 [-1.79;-0.31]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 35 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		17 -1.689 (0.183)		13 -0.861 (0.295)	-0.828 [-1.55;-0.10] 0.0274 -0.8948 [-1.63;-0.16]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		17 -1.871 (0.198)		13 -0.908 (0.343)	-0.964 [-1.80;-0.13] 0.0261 -0.9212 [-1.66;-0.18]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		16 -1.995 (0.219)		12 -1.133 (0.439)	-0.863 [-1.89;0.17] 0.0953 -0.7034 [-1.45;0.05]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		17 -1.922 (0.255)		12 -0.954 (0.438)	-0.968 [-2.02;0.09] 0.0706 -0.7448 [-1.49;-0.00]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		16 -1.901 (0.216)		12 -0.979 (0.434)	-0.922 [-1.94;0.10] 0.0744 -0.7597 [-1.51;-0.01]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 36 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		16 -1.713 (0.248)		12 -0.817 (0.407)	-0.897 [-1.90;0.11] 0.0772 -0.7335 [-1.49;0.02]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	114 8.77 (0.97)	113 -0.709 (0.056)	111 8.67 (0.99)	107 -0.482 (0.039)	-0.227 [-0.36;-0.09] 0.0013 -0.4441 [-0.71;-0.18]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		109 -1.283 (0.073)		108 -0.999 (0.057)	-0.283 [-0.47;-0.10] 0.0027 -0.4135 [-0.68;-0.14]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		111 -1.681 (0.077)		107 -1.254 (0.079)	-0.427 [-0.64;-0.21] 0.0001 -0.5245 [-0.79;-0.25]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		112 -1.964 (0.079)		108 -1.438 (0.085)	-0.526 [-0.76;-0.30] <0.0001 -0.6105 [-0.88;-0.34]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 37 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		111 -2.069 (0.090)		106 -1.394 (0.094)	-0.675 [-0.93;-0.42] <0.0001 -0.7054 [-0.98;-0.43]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		111 -2.099 (0.097)		105 -1.352 (0.097)	-0.747 [-1.02;-0.48] <0.0001 -0.7405 [-1.02;-0.46]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		106 -2.020 (0.103)		104 -1.125 (0.114)	-0.895 [-1.20;-0.59] <0.0001 -0.8047 [-1.09;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		107 -1.980 (0.110)		105 -1.120 (0.111)	-0.861 [-1.17;-0.55] <0.0001 -0.7555 [-1.03;-0.48]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 4 (Visit 10)	78 8.64 (0.99)	76 -0.717 (0.059)	76 8.74 (1.00)	72 -0.475 (0.066)	-0.242 [-0.42;-0.06] 0.0094 -0.4500 [-0.78;-0.12]	0.9005

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 38 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 8 (Visit 14)		76 -1.286 (0.090)		74 -0.961 (0.082)	-0.325 [-0.57;-0.08] 0.0098 -0.4349 [-0.76;-0.11]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 12 (Visit 16)		75 -1.632 (0.097)		75 -1.234 (0.102)	-0.398 [-0.68;-0.12] 0.0059 -0.4627 [-0.79;-0.14]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 16 (Visit 18)		77 -1.947 (0.098)		75 -1.488 (0.104)	-0.459 [-0.74;-0.17] 0.0018 -0.5227 [-0.85;-0.20]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 20 (Visit 19)		74 -2.046 (0.105)		72 -1.510 (0.120)	-0.536 [-0.85;-0.22] 0.0011 -0.5583 [-0.89;-0.23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 24 (Visit 20)		75 -2.038 (0.114)		72 -1.388 (0.121)	-0.650 [-0.98;-0.32] 0.0002 -0.6452 [-0.98;-0.31]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 39 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 40 (Visit 22)		74 -1.981 (0.124)		70 -1.204 (0.141)	-0.777 [-1.15;-0.41] <0.0001 -0.6935 [-1.03;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 52 (Visit 23)		74 -1.954 (0.135)		71 -1.098 (0.138)	-0.856 [-1.24;-0.47] <0.0001 -0.7384 [-1.07;-0.40]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 4 (Visit 10)	54 8.79 (0.96)	54 -0.662 (0.084)	48 8.51 (0.91)	47 -0.458 (0.062)	-0.204 [-0.41;0.00] 0.0548 -0.3781 [-0.77;0.02]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 8 (Visit 14)		51 -1.262 (0.100)		47 -0.949 (0.088)	-0.313 [-0.57;-0.06] 0.0177 -0.4721 [-0.87;-0.07]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 12 (Visit 16)		53 -1.722 (0.096)		45 -1.217 (0.123)	-0.506 [-0.81;-0.20] 0.0014 -0.6661 [-1.07;-0.26]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 40 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 16 (Visit 18)		52 -1.927 (0.107)		46 -1.239 (0.150)	-0.688 [-1.05;-0.32] 0.0003 -0.7681 [-1.18;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 20 (Visit 19)		53 -2.050 (0.130)		46 -1.161 (0.167)	-0.889 [-1.31;-0.47] <0.0001 -0.8562 [-1.27;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 24 (Visit 20)		53 -2.107 (0.143)		45 -1.195 (0.188)	-0.912 [-1.38;-0.45] 0.0002 -0.7957 [-1.21;-0.38]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 40 (Visit 22)		48 -2.034 (0.139)		46 -0.981 (0.189)	-1.052 [-1.51;-0.59] <0.0001 -0.9300 [-1.36;-0.50]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 52 (Visit 23)		49 -1.935 (0.147)		46 -1.084 (0.187)	-0.850 [-1.32;-0.38] 0.0005 -0.7399 [-1.16;-0.32]	



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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 41 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 4 (Visit 10)	89 8.68 (0.98)	88 -0.776 (0.062)	83 8.66 (0.99)	81 -0.446 (0.049)	-0.331 [-0.49;-0.17] <0.0001 -0.6380 [-0.95;-0.33]	0.0747
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 8 (Visit 14)		84 -1.317 (0.083)		82 -0.964 (0.062)	-0.354 [-0.56;-0.15] 0.0010 -0.5274 [-0.84;-0.22]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 12 (Visit 16)		86 -1.690 (0.087)		80 -1.260 (0.088)	-0.429 [-0.68;-0.18] 0.0007 -0.5379 [-0.85;-0.23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 16 (Visit 18)		87 -1.935 (0.089)		81 -1.412 (0.105)	-0.523 [-0.80;-0.25] 0.0002 -0.5905 [-0.90;-0.28]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 20 (Visit 19)		86 -1.998 (0.101)		79 -1.378 (0.120)	-0.620 [-0.93;-0.31] 0.0001 -0.6184 [-0.93;-0.31]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 42 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 24 (Visit 20)		86 -2.009 (0.112)		80 -1.334 (0.126)	-0.674 [-1.01;-0.34] 0.0001 -0.6227 [-0.93;-0.31]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 40 (Visit 22)		81 -1.948 (0.125)		78 -1.088 (0.147)	-0.860 [-1.24;-0.48] <0.0001 -0.7077 [-1.03;-0.39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 52 (Visit 23)		81 -1.870 (0.135)		79 -0.949 (0.139)	-0.921 [-1.30;-0.54] <0.0001 -0.7525 [-1.07;-0.43]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 4 (Visit 10)	43 8.77 (0.99)	42 -0.521 (0.076)	41 8.63 (0.93)	38 -0.540 (0.080)	0.019 [-0.20;0.24] 0.8616 0.0388 [-0.40;0.48]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 8 (Visit 14)		43 -1.189 (0.111)		39 -0.954 (0.126)	-0.235 [-0.57;0.10] 0.1643 -0.3102 [-0.75;0.13]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 43 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 12 (Visit 16)		42 -1.624 (0.123)		40 -1.165 (0.151)	-0.459 [-0.85;-0.07] 0.0207 -0.5240 [-0.96;-0.08]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 16 (Visit 18)		42 -1.934 (0.133)		40 -1.363 (0.149)	-0.571 [-0.97;-0.17] 0.0058 -0.6326 [-1.08;-0.19]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 20 (Visit 19)		41 -2.143 (0.142)		39 -1.399 (0.153)	-0.744 [-1.16;-0.33] 0.0007 -0.7993 [-1.25;-0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 24 (Visit 20)		42 -2.174 (0.150)		37 -1.309 (0.166)	-0.865 [-1.31;-0.42] 0.0003 -0.8721 [-1.33;-0.41]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 40 (Visit 22)		41 -2.059 (0.145)		38 -1.178 (0.166)	-0.880 [-1.32;-0.44] 0.0002 -0.9022 [-1.37;-0.44]	

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 44 of 44  
 3:45 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 52 (Visit 23)		42 -2.039 (0.148)		38 -1.356 (0.172)	-0.683 [-1.14;-0.23] 0.0038 -0.6774 [-1.13;-0.23]	

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error; CVD = cardiovascular disease  
a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model  
b: Interaction p value for the treatment\*<sub><subgroup></sub> effect based on MMRM model  
Trt A=TZP\_ALL; Trt B=Lispro  
For treatment differences (overall and for subgroup categories), the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects and HbA1c at baseline as a covariate. For interaction p-values, subgroup (if not already included in the model) and a subgroup\*treatment interaction term were added to the model.  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hb1c\_mmr\_2arm\_cvd.sas  
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hb1c\_mmr\_2arm\_cvd.rtf

**Anhang 4-H.4.3: Körpergewicht**

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N <sub>x</sub> LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N <sub>x</sub> LS mean (SE)		
Weight (kg)	Overall	Week 4 (Visit 10)	132 93.19 (18.37)	132 -1.636 (0.154)	124 89.27 (14.63)	122 0.278 (0.156)	-1.915 [-2.35;-1.48] <0.0001 -1.0970 [-1.36;-0.83]	
Weight (kg)	Overall	Week 8 (Visit 14)		130 -3.229 (0.220)		121 0.909 (0.223)	-4.138 [-4.76;-3.51] <0.0001 -1.6664 [-1.95;-1.38]	
Weight (kg)	Overall	Week 12 (Visit 16)		129 -4.491 (0.321)		122 1.346 (0.264)	-5.837 [-6.66;-5.02] <0.0001 -1.7631 [-2.05;-1.47]	
Weight (kg)	Overall	Week 16 (Visit 18)		130 -5.736 (0.397)		121 1.708 (0.303)	-7.444 [-8.43;-6.46] <0.0001 -1.8634 [-2.16;-1.57]	
Weight (kg)	Overall	Week 20 (Visit 19)		128 -6.601 (0.451)		118 2.126 (0.316)	-8.727 [-9.81;-7.64] <0.0001 -1.9933 [-2.30;-1.69]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Overall	Week 24 (Visit 20)		129 -7.332 (0.445)		117 2.132 (0.326)	-9.464 [-10.55;-8.38] <0.0001 -2.1538 [-2.47;-1.84]	
Weight (kg)	Overall	Week 32 (Visit 21)		127 -7.949 (0.475)		118 2.548 (0.338)	-10.497 [-11.65;-9.35] <0.0001 -2.2717 [-2.59;-1.95]	
Weight (kg)	Overall	Week 40 (Visit 22)		125 -8.483 (0.546)		116 2.435 (0.391)	-10.918 [-12.24;-9.59] <0.0001 -2.0675 [-2.38;-1.75]	
Weight (kg)	Overall	Week 52 (Visit 23)		123 -9.157 (0.612)		117 2.551 (0.450)	-11.708 [-13.20;-10.21] <0.0001 -1.9762 [-2.28;-1.67]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 4 (Visit 10)	71 94.26 (18.03)	71 -1.564 (0.232)	59 90.35 (14.39)	58 0.168 (0.207)	-1.732 [-2.37;-1.09] <0.0001 -0.9641 [-1.33;-0.60]	0.4108

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 8 (Visit 14)		71 -2.856 (0.325)		57 0.820 (0.363)	-3.676 [-4.66;-2.69] <0.0001 -1.3434 [-1.73;-0.96]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 12 (Visit 16)		71 -4.187 (0.470)		58 1.364 (0.433)	-5.551 [-6.83;-4.27] <0.0001 -1.5100 [-1.90;-1.12]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 16 (Visit 18)		71 -5.708 (0.642)		57 1.941 (0.512)	-7.649 [-9.29;-6.01] <0.0001 -1.5986 [-2.00;-1.20]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 20 (Visit 19)		70 -6.464 (0.714)		54 2.228 (0.555)	-8.692 [-10.49;-6.89] <0.0001 -1.6608 [-2.07;-1.25]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 24 (Visit 20)		71 -7.128 (0.683)		54 2.361 (0.551)	-9.489 [-11.24;-7.73] <0.0001 -1.8647 [-2.29;-1.44]	



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 32 (Visit 21)		70 -7.752 (0.744)		54 2.645 (0.518)	-10.397 [-12.21;-8.59] <0.0001 -1.9580 [-2.39;-1.53]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 40 (Visit 22)		68 -8.422 (0.855)		53 2.236 (0.599)	-10.658 [-12.75;-8.57] <0.0001 -1.7691 [-2.19;-1.35]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 52 (Visit 23)		66 -9.286 (0.950)		54 2.448 (0.687)	-11.734 [-14.07;-9.40] <0.0001 -1.7640 [-2.19;-1.34]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 4 (Visit 10)	61 91.94 (18.82)	61 -1.675 (0.193)	65 88.30 (14.89)	64 0.352 (0.214)	-2.028 [-2.60;-1.45] <0.0001 -1.2541 [-1.64;-0.87]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 8 (Visit 14)		59 -3.628 (0.279)		64 0.964 (0.279)	-4.592 [-5.40;-3.79] <0.0001 -2.0977 [-2.54;-1.66]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=65 Years	Week 12 (Visit 16)		58 -4.813 (0.423)		64 1.309 (0.332)	-6.122 [-7.20;-5.04] <0.0001 -2.0841 [-2.53;-1.64]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 16 (Visit 18)		59 -5.734 (0.422)		64 1.483 (0.362)	-7.217 [-8.34;-6.09] <0.0001 -2.3522 [-2.81;-1.89]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 20 (Visit 19)		58 -6.729 (0.510)		64 2.011 (0.352)	-8.740 [-9.98;-7.50] <0.0001 -2.5973 [-3.08;-2.12]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 24 (Visit 20)		58 -7.547 (0.537)		63 1.922 (0.394)	-9.468 [-10.80;-8.13] <0.0001 -2.6142 [-3.10;-2.13]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 32 (Visit 21)		57 -8.162 (0.546)		64 2.431 (0.450)	-10.592 [-12.01;-9.17] <0.0001 -2.7487 [-3.25;-2.25]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=65 Years	Week 40 (Visit 22)		57 -8.572 (0.619)		63 2.549 (0.499)	-11.121 [-12.70;-9.54] <0.0001 -2.5770 [-3.06;-2.09]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 52 (Visit 23)		57 -9.025 (0.706)		63 2.593 (0.576)	-11.619 [-13.43;-9.81] <0.0001 -2.3479 [-2.81;-1.88]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 4 (Visit 10)	71 86.93 (17.04)	71 -1.703 (0.196)	59 85.23 (14.62)	58 -0.016 (0.194)	-1.687 [-2.22;-1.15] <0.0001 -1.0699 [-1.44;-0.70]	0.4114
Weight (kg)	Sex Female	Week 8 (Visit 14)		69 -3.235 (0.270)		57 0.501 (0.274)	-3.736 [-4.49;-2.98] <0.0001 -1.7248 [-2.14;-1.31]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 12 (Visit 16)		70 -4.659 (0.414)		58 0.859 (0.393)	-5.518 [-6.63;-4.41] <0.0001 -1.6938 [-2.10;-1.29]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Sex Female	Week 16 (Visit 18)		70 -5.725 (0.480)		58 1.014 (0.462)	-6.739 [-8.04;-5.44] <0.0001 -1.7739 [-2.18;-1.36]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 20 (Visit 19)		69 -7.124 (0.544)		56 1.455 (0.485)	-8.580 [-10.00;-7.15] <0.0001 -2.0709 [-2.51;-1.63]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 24 (Visit 20)		70 -7.854 (0.595)		55 1.527 (0.488)	-9.381 [-10.89;-7.88] <0.0001 -2.1168 [-2.56;-1.68]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 32 (Visit 21)		68 -8.748 (0.628)		55 1.761 (0.518)	-10.509 [-12.10;-8.91] <0.0001 -2.2687 [-2.72;-1.81]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 40 (Visit 22)		66 -9.275 (0.714)		55 1.546 (0.616)	-10.821 [-12.67;-8.97] <0.0001 -2.0508 [-2.49;-1.61]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Sex Female	Week 52 (Visit 23)		64 -9.949 (0.836)		55 1.800 (0.614)	-11.749 [-13.78;-9.71] <0.0001 -2.0243 [-2.47;-1.58]	
Weight (kg)	Male	Week 4 (Visit 10)	61 100.48 (17.24)	61 -1.515 (0.217)	65 92.94 (13.74)	64 0.508 (0.246)	-2.023 [-2.70;-1.35] <0.0001 -1.0979 [-1.47;-0.72]	
Weight (kg)	Male	Week 8 (Visit 14)		61 -3.169 (0.338)		64 1.240 (0.344)	-4.408 [-5.38;-3.43] <0.0001 -1.6342 [-2.04;-1.23]	
Weight (kg)	Male	Week 12 (Visit 16)		59 -4.253 (0.471)		64 1.755 (0.358)	-6.008 [-7.18;-4.84] <0.0001 -1.8514 [-2.27;-1.43]	
Weight (kg)	Male	Week 16 (Visit 18)		60 -5.709 (0.639)		63 2.306 (0.395)	-8.015 [-9.52;-6.51] <0.0001 -1.9454 [-2.37;-1.52]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Male	Week 20 (Visit 19)		59 -5.972 (0.706)		62 2.693 (0.396)	-8.665 [-10.28;-7.05] <0.0001 -1.9721 [-2.41;-1.54]	
Weight (kg)	Male	Week 24 (Visit 20)		59 -6.682 (0.644)		62 2.658 (0.437)	-9.340 [-10.90;-7.78] <0.0001 -2.2011 [-2.65;-1.75]	
Weight (kg)	Male	Week 32 (Visit 21)		59 -6.984 (0.685)		63 3.244 (0.433)	-10.228 [-11.85;-8.60] <0.0001 -2.3161 [-2.77;-1.86]	
Weight (kg)	Male	Week 40 (Visit 22)		59 -7.553 (0.794)		61 3.234 (0.485)	-10.786 [-12.65;-8.92] <0.0001 -2.1327 [-2.58;-1.68]	
Weight (kg)	Male	Week 52 (Visit 23)		59 -8.210 (0.853)		62 3.196 (0.655)	-11.406 [-13.55;-9.26] <0.0001 -1.9407 [-2.37;-1.51]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 4 (Visit 10)	74 96.40 (17.44)	74 -1.501 (0.226)	60 90.22 (14.74)	60 0.220 (0.231)	-1.721 [-2.39;-1.05] <0.0001 -0.9170 [-1.27;-0.56]	0.9693
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 8 (Visit 14)		73 -3.014 (0.310)		60 0.626 (0.347)	-3.641 [-4.58;-2.70] <0.0001 -1.3658 [-1.74;-0.99]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 12 (Visit 16)		74 -4.464 (0.438)		60 0.781 (0.411)	-5.245 [-6.45;-4.04] <0.0001 -1.4903 [-1.87;-1.11]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 16 (Visit 18)		74 -5.297 (0.492)		59 1.031 (0.489)	-6.328 [-7.72;-4.94] <0.0001 -1.5718 [-1.96;-1.18]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 20 (Visit 19)		73 -6.531 (0.564)		59 1.536 (0.507)	-8.067 [-9.59;-6.55] <0.0001 -1.8214 [-2.23;-1.41]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 24 (Visit 20)		74 -7.303 (0.611)		57 1.638 (0.520)	-8.941 [-10.55;-7.33] <0.0001 -1.8918 [-2.31;-1.48]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 32 (Visit 21)		72 -7.852 (0.649)		58 2.070 (0.531)	-9.922 [-11.60;-8.24] <0.0001 -2.0212 [-2.45;-1.60]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 40 (Visit 22)		70 -8.193 (0.740)		57 2.186 (0.548)	-10.379 [-12.23;-8.53] <0.0001 -1.9330 [-2.36;-1.51]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 52 (Visit 23)		68 -8.829 (0.840)		58 2.458 (0.568)	-11.287 [-13.32;-9.26] <0.0001 -1.9211 [-2.34;-1.50]	
Weight (kg)	Latin America	Week 4 (Visit 10)	44 87.66 (16.59)	44 -1.746 (0.222)	54 86.55 (13.99)	52 0.249 (0.235)	-1.995 [-2.64;-1.34] <0.0001 -1.2478 [-1.69;-0.81]	



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Latin America	Week 8 (Visit 14)		44 -3.216 (0.302)		52 1.037 (0.311)	-4.253 [-5.12;-3.38] <0.0001 -1.9909 [-2.48;-1.50]	
Weight (kg)	Latin America	Week 12 (Visit 16)		42 -4.280 (0.424)		53 1.807 (0.355)	-6.087 [-7.19;-4.99] <0.0001 -2.2921 [-2.81;-1.77]	
Weight (kg)	Latin America	Week 16 (Visit 18)		43 -6.119 (0.750)		53 2.294 (0.356)	-8.414 [-10.06;-6.76] <0.0001 -2.2081 [-2.72;-1.70]	
Weight (kg)	Latin America	Week 20 (Visit 19)		42 -6.321 (0.824)		50 2.617 (0.402)	-8.938 [-10.76;-7.12] <0.0001 -2.1430 [-2.66;-1.63]	
Weight (kg)	Latin America	Week 24 (Visit 20)		42 -6.910 (0.639)		51 2.670 (0.404)	-9.580 [-11.08;-8.08] <0.0001 -2.7302 [-3.30;-2.16]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Latin America	Week 32 (Visit 21)		42 -7.717 (0.696)		51 3.032 (0.418)	-10.749 [-12.36;-9.14] <0.0001 -2.8667 [-3.45;-2.29]	
Weight (kg)	Latin America	Week 40 (Visit 22)		42 -8.515 (0.876)		50 2.726 (0.582)	-11.240 [-13.33;-9.15] <0.0001 -2.2989 [-2.83;-1.77]	
Weight (kg)	Latin America	Week 52 (Visit 23)		42 -9.340 (0.983)		50 2.692 (0.702)	-12.032 [-14.43;-9.63] <0.0001 -2.1293 [-2.64;-1.62]	
Weight (kg)	US	Week 4 (Visit 10)	14 93.62 (24.88)	14 -1.570 (0.404)	10 98.30 (14.45)	10 0.011 (0.408)	-1.581 [-2.77;-0.39] 0.0117 -1.0719 [-1.91;-0.23]	
Weight (kg)	US	Week 8 (Visit 14)		13 -3.956 (0.868)		9 1.158 (0.721)	-5.114 [-7.46;-2.76] 0.0002 -1.7669 [-2.74;-0.80]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	US	Week 12 (Visit 16)		13 -4.895 (1.374)		9 1.487 (1.012)	-6.382 [-9.95;-2.82] 0.0014 -1.4311 [-2.35;-0.51]	
Weight (kg)	US	Week 16 (Visit 18)		13 -6.522 (1.340)		9 1.920 (1.183)	-8.442 [-12.18;-4.71] 0.0001 -1.8613 [-2.85;-0.88]	
Weight (kg)	US	Week 20 (Visit 19)		13 -7.478 (1.560)		9 2.266 (1.094)	-9.744 [-13.72;-5.76] <0.0001 -1.9427 [-2.94;-0.94]	
Weight (kg)	US	Week 24 (Visit 20)		13 -8.491 (1.729)		9 1.664 (1.389)	-10.155 [-14.79;-5.52] 0.0002 -1.7756 [-2.75;-0.80]	
Weight (kg)	US	Week 32 (Visit 21)		13 -8.943 (1.861)		9 2.265 (1.599)	-11.207 [-16.34;-6.07] 0.0002 -1.7915 [-2.77;-0.82]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	US	Week 40 (Visit 22)		13 -9.590 (1.919)		9 1.511 (1.771)	-11.101 [-16.57;-5.63] 0.0004 -1.6880 [-2.65;-0.73]	
Weight (kg)	US	Week 52 (Visit 23)		13 -10.003 (1.955)		9 1.592 (2.483)	-11.595 [-18.22;-4.97] 0.0017 -1.5468 [-2.48;-0.61]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 4 (Visit 10)	66 94.46 (17.44)	66 -1.820 (0.189)	61 90.30 (15.90)	61 0.018 (0.229)	-1.838 [-2.45;-1.22] <0.0001 -1.1063 [-1.48;-0.73]	0.7011
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 8 (Visit 14)		64 -3.599 (0.304)		59 0.826 (0.317)	-4.425 [-5.31;-3.54] <0.0001 -1.8177 [-2.24;-1.40]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 12 (Visit 16)		64 -5.043 (0.436)		59 1.123 (0.360)	-6.165 [-7.30;-5.03] <0.0001 -1.9488 [-2.38;-1.52]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 16 (Visit 18)		64 -6.413 (0.597)		58 1.557 (0.407)	-7.970 [-9.41;-6.53] <0.0001 -1.9586 [-2.39;-1.53]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 20 (Visit 19)		64 -7.478 (0.664)		58 2.050 (0.420)	-9.528 [-11.09;-7.97] <0.0001 -2.1484 [-2.59;-1.70]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 24 (Visit 20)		64 -8.397 (0.609)		58 1.889 (0.441)	-10.287 [-11.78;-8.79] <0.0001 -2.4368 [-2.91;-1.97]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 32 (Visit 21)		62 -9.145 (0.669)		59 2.392 (0.514)	-11.537 [-13.21;-9.86] <0.0001 -2.4713 [-2.94;-2.00]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 40 (Visit 22)		62 -9.855 (0.807)		57 1.772 (0.603)	-11.627 [-13.63;-9.62] <0.0001 -2.0879 [-2.53;-1.64]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 17 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 52 (Visit 23)		62 -10.635 (0.886)		58 1.891 (0.673)	-12.525 [-14.74;-10.31] <0.0001 -2.0361 [-2.48;-1.60]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 4 (Visit 10)	66 91.92 (19.30)	66 -1.438 (0.220)	63 88.27 (13.34)	61 0.484 (0.202)	-1.922 [-2.54;-1.31] <0.0001 -1.1391 [-1.51;-0.76]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 8 (Visit 14)		66 -2.850 (0.307)		62 0.952 (0.329)	-3.802 [-4.71;-2.89] <0.0001 -1.4967 [-1.89;-1.10]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 12 (Visit 16)		65 -3.937 (0.457)		63 1.519 (0.402)	-5.456 [-6.68;-4.24] <0.0001 -1.5803 [-1.98;-1.18]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 16 (Visit 18)		66 -5.062 (0.503)		63 1.808 (0.461)	-6.870 [-8.23;-5.51] <0.0001 -1.7688 [-2.18;-1.36]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>8.5%	Week 20 (Visit 19)		64 -5.746 (0.586)		60 2.149 (0.481)	-7.895 [-9.41;-6.38] <0.0001 -1.8573 [-2.28;-1.44]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 24 (Visit 20)		65 -6.277 (0.616)		59 2.323 (0.499)	-8.599 [-10.18;-7.02] <0.0001 -1.9260 [-2.35;-1.50]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 32 (Visit 21)		65 -6.771 (0.641)		59 2.671 (0.467)	-9.442 [-11.02;-7.86] <0.0001 -2.1057 [-2.54;-1.67]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 40 (Visit 22)		63 -7.160 (0.694)		59 3.054 (0.496)	-10.213 [-11.92;-8.51] <0.0001 -2.1428 [-2.59;-1.70]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 52 (Visit 23)		61 -7.689 (0.815)		59 3.116 (0.610)	-10.805 [-12.83;-8.78] <0.0001 -1.9276 [-2.36;-1.49]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 19 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 4 (Visit 10)	28 86.80 (14.92)	28 -1.510 (0.293)	18 86.58 (13.49)	18 0.767 (0.412)	-2.277 [-3.31;-1.24] <0.0001 -1.3743 [-2.02;-0.73]	0.4396
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 8 (Visit 14)		28 -3.621 (0.427)	18 0.545 (0.726)	-4.166 [-5.91;-2.42] <0.0001 -1.5702 [-2.23;-0.91]		
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 12 (Visit 16)		28 -4.992 (0.587)	18 1.767 (0.918)	-6.759 [-9.00;-4.52] <0.0001 -1.9361 [-2.64;-1.23]		
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 16 (Visit 18)		28 -5.913 (0.645)	18 1.334 (0.733)	-7.247 [-9.28;-5.22] <0.0001 -2.1578 [-2.89;-1.43]		
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 20 (Visit 19)		27 -7.212 (0.711)	17 1.396 (0.693)	-8.608 [-10.67;-6.55] <0.0001 -2.4852 [-3.28;-1.69]		



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 20 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 24 (Visit 20)		28 -7.899 (0.806)		16 1.267 (0.861)	-9.166 [-11.60;-6.74] <0.0001 -2.2562 [-3.02;-1.49]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 32 (Visit 21)		28 -8.988 (0.910)		17 0.891 (0.826)	-9.879 [-12.42;-7.34] <0.0001 -2.2347 [-2.99;-1.48]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 40 (Visit 22)		26 -9.370 (1.005)		16 1.200 (0.749)	-10.570 [-13.13;-8.01] <0.0001 -2.3318 [-3.12;-1.54]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 52 (Visit 23)		26 -9.805 (0.971)		16 1.469 (0.850)	-11.274 [-13.91;-8.64] <0.0001 -2.4947 [-3.31;-1.68]	
Weight (kg)	Yes	Week 4 (Visit 10)	104 94.91 (18.88)	104 -1.746 (0.146)	106 89.73 (14.82)	104 0.225 (0.159)	-1.971 [-2.40;-1.54] <0.0001 -1.2671 [-1.56;-0.97]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 21 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes	Week 8 (Visit 14)		102 -3.200 (0.224)		103 1.011 (0.236)	-4.211 [-4.86;-3.57] <0.0001 -1.8095 [-2.13;-1.48]	
Weight (kg)	Yes	Week 12 (Visit 16)		101 -4.431 (0.326)		104 1.306 (0.271)	-5.737 [-6.57;-4.90] <0.0001 -1.8962 [-2.23;-1.57]	
Weight (kg)	Yes	Week 16 (Visit 18)		102 -5.763 (0.433)		103 1.806 (0.332)	-7.569 [-8.65;-6.49] <0.0001 -1.9393 [-2.27;-1.61]	
Weight (kg)	Yes	Week 20 (Visit 19)		101 -6.557 (0.497)		101 2.286 (0.347)	-8.843 [-10.04;-7.65] <0.0001 -2.0521 [-2.39;-1.71]	
Weight (kg)	Yes	Week 24 (Visit 20)		101 -7.251 (0.481)		101 2.331 (0.352)	-9.582 [-10.76;-8.41] <0.0001 -2.2616 [-2.61;-1.91]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 22 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes	Week 32 (Visit 21)		99 -7.732 (0.513)		101 2.864 (0.362)	-10.595 [-11.83;-9.36] <0.0001 -2.3950 [-2.76;-2.03]	
Weight (kg)	Yes	Week 40 (Visit 22)		99 -8.335 (0.598)		100 2.683 (0.420)	-11.018 [-12.46;-9.58] <0.0001 -2.1399 [-2.49;-1.79]	
Weight (kg)	Yes	Week 52 (Visit 23)		97 -9.075 (0.700)		101 2.789 (0.488)	-11.864 [-13.55;-10.18] <0.0001 -1.9884 [-2.33;-1.65]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 4 (Visit 10)	31 93.23 (17.23)	31 -1.379 (0.301)	33 94.20 (14.67)	32 0.208 (0.252)	-1.587 [-2.41;-0.76] 0.0003 -1.0210 [-1.55;-0.50]	0.9503
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 8 (Visit 14)		31 -2.656 (0.502)		33 1.193 (0.441)	-3.849 [-5.22;-2.47] <0.0001 -1.4453 [-2.00;-0.89]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 23 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 12 (Visit 16)		31 -4.185 (0.674)		33 1.569 (0.570)	-5.754 [-7.56;-3.94] <0.0001 -1.6374 [-2.20;-1.07]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 16 (Visit 18)		31 -4.985 (0.721)		32 2.566 (0.682)	-7.551 [-9.57;-5.54] <0.0001 -1.9186 [-2.52;-1.32]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 20 (Visit 19)		31 -5.785 (0.848)		31 2.704 (0.784)	-8.489 [-10.84;-6.14] <0.0001 -1.8665 [-2.46;-1.27]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 24 (Visit 20)		31 -6.430 (0.932)		31 2.687 (0.816)	-9.117 [-11.63;-6.61] <0.0001 -1.8693 [-2.47;-1.27]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 32 (Visit 21)		30 -6.931 (0.995)		31 3.089 (0.818)	-10.020 [-12.62;-7.42] <0.0001 -1.9985 [-2.61;-1.38]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 24 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 40 (Visit 22)		30 -7.258 (1.110)		30 2.669 (0.884)	-9.926 [-12.80;-7.06] <0.0001 -1.8060 [-2.41;-1.21]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 52 (Visit 23)		30 -7.846 (1.212)		31 2.699 (0.992)	-10.546 [-13.71;-7.38] <0.0001 -1.7298 [-2.32;-1.14]	
Weight (kg)	>10 years	Week 4 (Visit 10)	101 93.18 (18.78)	101 -1.698 (0.173)	91 87.49 (14.28)	90 0.291 (0.192)	-1.989 [-2.50;-1.47] <0.0001 -1.1157 [-1.42;-0.81]	
Weight (kg)	>10 years	Week 8 (Visit 14)		99 -3.391 (0.241)		88 0.780 (0.250)	-4.171 [-4.86;-3.48] <0.0001 -1.7586 [-2.10;-1.42]	
Weight (kg)	>10 years	Week 12 (Visit 16)		98 -4.565 (0.366)		89 1.241 (0.293)	-5.806 [-6.72;-4.89] <0.0001 -1.7884 [-2.13;-1.45]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 25 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>10 years	Week 16 (Visit 18)		99 -5.951 (0.466)		89 1.370 (0.328)	-7.322 [-8.44;-6.20] <0.0001 -1.8383 [-2.18;-1.50]	
Weight (kg)	>10 years	Week 20 (Visit 19)		97 -6.835 (0.525)		87 1.892 (0.320)	-8.727 [-9.93;-7.52] <0.0001 -2.0386 [-2.40;-1.68]	
Weight (kg)	>10 years	Week 24 (Visit 20)		98 -7.599 (0.502)		86 1.895 (0.328)	-9.494 [-10.67;-8.32] <0.0001 -2.2721 [-2.64;-1.90]	
Weight (kg)	>10 years	Week 32 (Visit 21)		97 -8.252 (0.534)		87 2.306 (0.349)	-10.558 [-11.81;-9.30] <0.0001 -2.3856 [-2.76;-2.01]	
Weight (kg)	>10 years	Week 40 (Visit 22)		95 -8.841 (0.625)		86 2.304 (0.425)	-11.145 [-12.63;-9.66] <0.0001 -2.1514 [-2.52;-1.79]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 26 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>10 years	Week 52 (Visit 23)		93 -9.552 (0.705)		86 2.451 (0.493)	-12.003 [-13.70;-10.31] <0.0001 -2.0565 [-2.42;-1.69]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 4 (Visit 10)	26 88.07 (15.79)	26 -2.030 (0.287)	23 90.30 (13.64)	23 0.064 (0.338)	-2.094 [-3.03;-1.15] <0.0001 -1.3385 [-1.95;-0.73]	0.1832
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 8 (Visit 14)		25 -3.489 (0.399)		22 0.461 (0.598)	-3.950 [-5.45;-2.45] <0.0001 -1.6143 [-2.27;-0.96]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 12 (Visit 16)		25 -4.821 (0.521)		22 0.586 (0.733)	-5.407 [-7.27;-3.55] <0.0001 -1.7592 [-2.43;-1.09]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 16 (Visit 18)		25 -5.739 (0.675)		22 1.127 (0.976)	-6.866 [-9.30;-4.44] <0.0001 -1.6947 [-2.35;-1.04]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 27 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 20 (Visit 19)		25 -7.078 (0.775)		22 1.345 (0.985)	-8.423 [-10.98;-5.86] <0.0001 -1.9545 [-2.64;-1.27]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 24 (Visit 20)		25 -8.100 (0.821)		22 1.282 (0.916)	-9.382 [-11.90;-6.86] <0.0001 -2.1991 [-2.92;-1.48]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 32 (Visit 21)		23 -8.502 (0.985)		22 1.903 (1.045)	-10.405 [-13.34;-7.47] <0.0001 -2.1251 [-2.85;-1.40]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 40 (Visit 22)		23 -8.450 (1.080)		21 1.980 (1.159)	-10.430 [-13.67;-7.19] <0.0001 -1.9538 [-2.66;-1.24]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 52 (Visit 23)		22 -8.968 (1.219)		22 2.057 (1.164)	-11.025 [-14.47;-7.58] <0.0001 -1.9365 [-2.64;-1.23]	



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 28 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 4 (Visit 10)	106 94.45 (18.80)	106 -1.485 (0.175)	101 89.04 (14.90)	99 0.265 (0.181)	-1.750 [-2.27;-1.23] <0.0001 -0.9707 [-1.26;-0.68]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 8 (Visit 14)		105 -3.108 (0.252)		99 0.951 (0.242)	-4.060 [-4.77;-3.35] <0.0001 -1.6222 [-1.94;-1.31]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 12 (Visit 16)		104 -4.358 (0.373)		100 1.458 (0.279)	-5.815 [-6.74;-4.89] <0.0001 -1.7375 [-2.06;-1.42]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 16 (Visit 18)		105 -5.674 (0.460)		99 1.779 (0.303)	-7.453 [-8.55;-6.36] <0.0001 -1.8723 [-2.20;-1.54]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 20 (Visit 19)		103 -6.427 (0.521)		96 2.244 (0.320)	-8.671 [-9.89;-7.46] <0.0001 -1.9775 [-2.32;-1.64]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 29 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 24 (Visit 20)		104 -7.091 (0.508)		95 2.264 (0.344)	-9.355 [-10.57;-8.14] <0.0001 -2.1240 [-2.47;-1.78]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 32 (Visit 21)		104 -7.758 (0.533)		96 2.635 (0.345)	-10.393 [-11.65;-9.13] <0.0001 -2.2753 [-2.63;-1.92]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 40 (Visit 22)		102 -8.410 (0.620)		95 2.453 (0.405)	-10.863 [-12.33;-9.39] <0.0001 -2.0601 [-2.41;-1.71]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 52 (Visit 23)		101 -9.126 (0.691)		95 2.599 (0.492)	-11.725 [-13.41;-10.04] <0.0001 -1.9539 [-2.29;-1.61]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	33 75.61 (11.62)	33 -1.372 (0.346)	48 79.21 (10.98)	48 0.614 (0.225)	-1.985 [-2.85;-1.12] <0.0001 -1.1370 [-1.61;-0.66]	0.9353

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 30 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		33 -2.999 (0.416)		48 0.958 (0.309)	-3.956 [-5.03;-2.89] <0.0001 -1.7626 [-2.28;-1.24]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		33 -4.244 (0.631)		48 1.554 (0.361)	-5.798 [-7.29;-4.31] <0.0001 -1.9276 [-2.46;-1.39]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		33 -5.417 (0.748)		48 1.972 (0.381)	-7.389 [-9.10;-5.68] <0.0001 -2.1680 [-2.72;-1.61]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		32 -6.219 (0.844)		46 2.416 (0.382)	-8.635 [-10.52;-6.75] <0.0001 -2.3715 [-2.96;-1.79]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		33 -7.159 (0.911)		45 2.470 (0.381)	-9.630 [-11.64;-7.62] <0.0001 -2.4605 [-3.05;-1.87]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 31 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		32 -7.279 (0.940)		46 2.836 (0.451)	-10.115 [-12.23;-8.00] <0.0001 -2.4476 [-3.04;-1.86]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		30 -7.040 (0.997)		44 3.171 (0.483)	-10.211 [-12.46;-7.96] <0.0001 -2.3985 [-3.00;-1.79]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		30 -6.774 (1.125)		45 2.927 (0.607)	-9.701 [-12.29;-7.11] <0.0001 -1.9375 [-2.49;-1.38]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	52 89.59 (10.41)	52 -1.397 (0.202)	46 89.56 (10.26)	45 0.229 (0.222)	-1.627 [-2.24;-1.01] <0.0001 -1.1055 [-1.53;-0.68]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		51 -2.925 (0.299)		44 1.033 (0.373)	-3.959 [-4.93;-2.99] <0.0001 -1.7249 [-2.20;-1.25]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 32 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		51 -4.135 (0.413)		45 1.476 (0.453)	-5.611 [-6.84;-4.38] <0.0001 -1.8743 [-2.35;-1.39]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		51 -4.665 (0.471)		44 1.346 (0.504)	-6.011 [-7.40;-4.63] <0.0001 -1.7923 [-2.27;-1.32]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		50 -5.675 (0.576)		43 1.833 (0.533)	-7.508 [-9.08;-5.94] <0.0001 -1.9672 [-2.46;-1.47]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		50 -6.283 (0.645)		44 2.012 (0.580)	-8.295 [-10.03;-6.56] <0.0001 -1.9562 [-2.45;-1.46]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		50 -7.210 (0.738)		44 2.464 (0.536)	-9.674 [-11.50;-7.85] <0.0001 -2.1405 [-2.65;-1.63]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 33 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		50 -7.927 (0.860)		44 2.117 (0.574)	-10.045 [-12.10;-7.99] <0.0001 -1.9526 [-2.44;-1.46]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		50 -8.812 (0.976)		44 2.180 (0.730)	-10.991 [-13.42;-8.56] <0.0001 -1.8228 [-2.30;-1.34]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	47 109.51 (15.42)	47 -2.032 (0.244)	30 104.93 (11.30)	29 -0.230 (0.445)	-1.802 [-2.92;-0.68] 0.0020 -0.9108 [-1.40;-0.43]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		46 -3.674 (0.401)		29 0.588 (0.539)	-4.262 [-5.67;-2.86] <0.0001 -1.5263 [-2.05;-1.00]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		45 -4.983 (0.588)		29 0.727 (0.633)	-5.710 [-7.47;-3.95] <0.0001 -1.5244 [-2.05;-1.00]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 34 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		46 -7.088 (0.771)		29 1.747 (0.792)	-8.835 [-11.08;-6.59] <0.0001 -1.8091 [-2.36;-1.26]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		46 -7.860 (0.845)		29 2.029 (0.818)	-9.889 [-12.27;-7.51] <0.0001 -1.8783 [-2.43;-1.32]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		46 -8.555 (0.729)		28 1.690 (0.837)	-10.246 [-12.50;-7.99] <0.0001 -2.1533 [-2.74;-1.57]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		45 -9.199 (0.748)		28 2.137 (0.896)	-11.336 [-13.69;-8.98] <0.0001 -2.3066 [-2.91;-1.70]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		45 -9.987 (0.876)		28 1.669 (1.107)	-11.657 [-14.52;-8.80] <0.0001 -1.9861 [-2.56;-1.41]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 35 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		43 -11.052 (0.960)		28 2.485 (1.109)	-13.537 [-16.50;-10.57] <0.0001 -2.2083 [-2.81;-1.61]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	112 89.04 (15.51)	112 -1.553 (0.159)	116 87.75 (13.67)	115 0.324 (0.159)	-1.877 [-2.32;-1.44] <0.0001 -1.1110 [-1.39;-0.83]	0.2471
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		110 -3.103 (0.223)		114 1.010 (0.223)	-4.112 [-4.74;-3.49] <0.0001 -1.7458 [-2.05;-1.44]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		109 -4.378 (0.308)		115 1.546 (0.258)	-5.924 [-6.71;-5.13] <0.0001 -1.9792 [-2.30;-1.66]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		110 -5.262 (0.358)		114 1.939 (0.295)	-7.201 [-8.12;-6.29] <0.0001 -2.0816 [-2.41;-1.76]	



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 36 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		108 -6.337 (0.417)		111 2.373 (0.299)	-8.710 [-9.72;-7.70] <0.0001 -2.3043 [-2.65;-1.96]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		109 -7.142 (0.458)		110 2.443 (0.311)	-9.584 [-10.67;-8.49] <0.0001 -2.3440 [-2.69;-2.00]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		107 -7.744 (0.502)		111 2.855 (0.317)	-10.599 [-11.77;-9.43] <0.0001 -2.4371 [-2.79;-2.09]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		105 -8.264 (0.577)		109 2.824 (0.369)	-11.089 [-12.44;-9.74] <0.0001 -2.2300 [-2.57;-1.89]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		104 -8.718 (0.656)		110 2.903 (0.441)	-11.620 [-13.18;-10.06] <0.0001 -2.0313 [-2.36;-1.70]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 37 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	20 116.44 (15.78)	20 -2.076 (0.275)	8 111.38 (9.73)	7 -0.538 (0.325)	-1.538 [-2.42;-0.66] 0.0022 -1.2956 [-2.20;-0.39]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		20 -3.911 (0.520)		7 -1.066 (0.958)	-2.845 [-5.16;-0.53] 0.0194 -1.1600 [-2.05;-0.27]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		20 -5.121 (1.012)		7 -2.408 (1.081)	-2.713 [-5.85;0.42] 0.0845 -0.6283 [-1.48;0.22]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		20 -8.336 (1.476)		7 -2.584 (1.435)	-5.752 [-10.15;-1.36] 0.0140 -0.9225 [-1.79;-0.05]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		20 -8.131 (1.656)		7 -2.461 (1.819)	-5.670 [-10.91;-0.43] 0.0360 -0.7999 [-1.66;0.06]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 38 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		20 -8.386 (1.219)		7 -3.186 (1.679)	-5.200 [-9.62;-0.78] 0.0244 -0.9647 [-1.84;-0.09]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		20 -9.076 (1.180)		7 -2.787 (2.042)	-6.289 [-11.32;-1.26] 0.0179 -1.1493 [-2.04;-0.26]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		20 -9.711 (1.384)		7 -4.261 (2.002)	-5.451 [-10.65;-0.26] 0.0410 -0.8830 [-1.75;-0.02]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		19 -11.673 (1.410)		7 -3.578 (2.020)	-8.096 [-13.36;-2.84] 0.0053 -1.3161 [-2.23;-0.40]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	18 84.90 (16.48)	18 -1.364 (0.709)	13 93.22 (12.92)	12 -0.035 (0.362)	-1.329 [-3.00;0.34] 0.1118 -0.5231 [-1.25;0.20]	0.1052

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 39 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		18 -2.992 (0.881)		13 0.071 (0.570)	-3.063 [-5.26;-0.86] 0.0091 -0.9463 [-1.68;-0.21]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		17 -3.970 (1.316)		13 0.394 (0.450)	-4.364 [-7.28;-1.45] 0.0056 -1.0021 [-1.75;-0.26]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		17 -5.312 (1.456)		13 1.294 (0.485)	-6.606 [-9.81;-3.40] 0.0004 -1.3735 [-2.16;-0.59]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		16 -6.411 (1.607)		12 1.171 (0.632)	-7.581 [-11.20;-3.96] 0.0003 -1.4469 [-2.27;-0.63]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		17 -7.612 (1.725)		12 0.610 (0.686)	-8.222 [-12.10;-4.34] 0.0003 -1.4065 [-2.21;-0.60]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 40 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 32 (Visit 21)		17 -8.529 (1.658)		12 1.171 (0.848)	-9.700 [-13.59;-5.81] <0.0001 -1.6880 [-2.53;-0.85]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		16 -9.076 (1.765)		12 0.530 (1.183)	-9.606 [-14.07;-5.15] 0.0003 -1.5576 [-2.39;-0.72]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		16 -9.313 (1.811)		12 0.084 (1.482)	-9.398 [-14.30;-4.49] 0.0008 -1.4177 [-2.23;-0.60]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	114 94.50 (18.37)	114 -1.714 (0.135)	111 88.81 (14.80)	110 0.361 (0.166)	-2.075 [-2.51;-1.64] <0.0001 -1.3042 [-1.59;-1.02]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		112 -3.303 (0.221)		108 1.048 (0.234)	-4.350 [-5.00;-3.70] <0.0001 -1.8203 [-2.13;-1.51]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 41 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		112 -4.602 (0.310)		109 1.494 (0.282)	-6.096 [-6.92;-5.27] <0.0001 -1.9539 [-2.27;-1.63]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		113 -5.829 (0.407)		108 1.792 (0.327)	-7.621 [-8.65;-6.59] <0.0001 -1.9538 [-2.27;-1.63]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		112 -6.665 (0.461)		106 2.277 (0.338)	-8.942 [-10.07;-7.81] <0.0001 -2.1016 [-2.43;-1.77]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		112 -7.311 (0.451)		105 2.340 (0.350)	-9.651 [-10.78;-8.52] <0.0001 -2.2766 [-2.62;-1.93]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 32 (Visit 21)		110 -7.881 (0.492)		106 2.735 (0.359)	-10.616 [-11.82;-9.41] <0.0001 -2.3599 [-2.71;-2.01]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 42 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		109 -8.439 (0.564)		104 2.681 (0.407)	-11.121 [-12.50;-9.74] <0.0001 -2.1733 [-2.51;-1.83]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		107 -9.196 (0.642)		105 2.855 (0.461)	-12.051 [-13.61;-10.49] <0.0001 -2.0881 [-2.42;-1.75]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 4 (Visit 10)	78 91.83 (17.03)	78 -1.635 (0.204)	76 86.50 (12.69)	74 0.032 (0.194)	-1.667 [-2.25;-1.09] <0.0001 -0.9574 [-1.29;-0.62]	0.1454
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 8 (Visit 14)		78 -3.068 (0.273)		74 0.503 (0.281)	-3.571 [-4.36;-2.78] <0.0001 -1.4777 [-1.84;-1.12]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 12 (Visit 16)		76 -4.366 (0.398)		75 1.190 (0.337)	-5.556 [-6.60;-4.52] <0.0001 -1.7326 [-2.11;-1.36]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 43 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 16 (Visit 18)		77 -5.714 (0.537)		75 1.577 (0.368)	-7.292 [-8.59;-6.00] <0.0001 -1.8072 [-2.18;-1.43]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 20 (Visit 19)		75 -6.395 (0.590)		72 1.958 (0.395)	-8.353 [-9.76;-6.94] <0.0001 -1.9264 [-2.32;-1.54]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 24 (Visit 20)		76 -6.942 (0.525)		72 2.097 (0.397)	-9.039 [-10.35;-7.73] <0.0001 -2.2399 [-2.65;-1.83]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 32 (Visit 21)		76 -7.750 (0.582)		72 2.440 (0.403)	-10.190 [-11.60;-8.78] <0.0001 -2.3436 [-2.76;-1.93]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 40 (Visit 22)		75 -8.383 (0.685)		70 2.271 (0.481)	-10.654 [-12.32;-8.99] <0.0001 -2.0899 [-2.49;-1.69]	



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 44 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 52 (Visit 23)		74 -9.099 (0.778)		71 2.403 (0.563)	-11.501 [-13.41;-9.60] <0.0001 -1.9756 [-2.37;-1.58]	
Weight (kg)	OECD	Week 4 (Visit 10)	54 95.16 (20.13)	54 -1.574 (0.226)	48 93.66 (16.46)	48 0.618 (0.270)	-2.192 [-2.91;-1.47] <0.0001 -1.2429 [-1.67;-0.82]	
Weight (kg)	OECD	Week 8 (Visit 14)		52 -3.398 (0.355)		47 1.493 (0.360)	-4.891 [-5.91;-3.87] <0.0001 -1.9420 [-2.42;-1.46]	
Weight (kg)	OECD	Week 12 (Visit 16)		53 -4.615 (0.519)		47 1.534 (0.430)	-6.149 [-7.49;-4.81] <0.0001 -1.8004 [-2.27;-1.34]	
Weight (kg)	OECD	Week 16 (Visit 18)		53 -5.711 (0.563)		46 1.854 (0.521)	-7.565 [-9.09;-6.04] <0.0001 -1.9669 [-2.45;-1.49]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 45 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	OECD	Week 20 (Visit 19)		53 -6.839 (0.679)		46 2.325 (0.526)	-9.163 [-10.88;-7.45] <0.0001 -2.1018 [-2.59;-1.61]	
Weight (kg)	OECD	Week 24 (Visit 20)		53 -7.851 (0.762)		45 2.143 (0.568)	-9.994 [-11.89;-8.10] <0.0001 -2.0698 [-2.56;-1.58]	
Weight (kg)	OECD	Week 32 (Visit 21)		51 -8.187 (0.788)		46 2.674 (0.601)	-10.862 [-12.84;-8.89] <0.0001 -2.1924 [-2.70;-1.69]	
Weight (kg)	OECD	Week 40 (Visit 22)		50 -8.578 (0.870)		46 2.632 (0.667)	-11.209 [-13.39;-9.02] <0.0001 -2.0626 [-2.56;-1.57]	
Weight (kg)	OECD	Week 52 (Visit 23)		49 -9.172 (0.966)		46 2.737 (0.743)	-11.909 [-14.34;-9.48] <0.0001 -1.9886 [-2.48;-1.50]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 46 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 4 (Visit 10)	89 92.77 (18.63)	89 -1.736 (0.163)	83 90.00 (14.26)	81 0.431 (0.193)	-2.167 [-2.67;-1.66] <0.0001 -1.3251 [-1.66;-0.99]	0.1096
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 8 (Visit 14)		87 -3.453 (0.262)		82 1.062 (0.279)	-4.515 [-5.28;-3.75] <0.0001 -1.8174 [-2.18;-1.46]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 12 (Visit 16)		86 -4.619 (0.372)		82 1.573 (0.332)	-6.192 [-7.18;-5.20] <0.0001 -1.9102 [-2.28;-1.55]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 16 (Visit 18)		87 -5.759 (0.392)		82 1.771 (0.381)	-7.531 [-8.61;-6.45] <0.0001 -2.1156 [-2.49;-1.74]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 20 (Visit 19)		86 -6.446 (0.463)		79 2.215 (0.404)	-8.660 [-9.88;-7.44] <0.0001 -2.1816 [-2.57;-1.80]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 47 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 24 (Visit 20)		86 -7.375 (0.506)		80 2.153 (0.416)	-9.527 [-10.82;-8.23] <0.0001 -2.2405 [-2.63;-1.85]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 32 (Visit 21)		84 -7.908 (0.564)		80 2.467 (0.424)	-10.375 [-11.77;-8.98] <0.0001 -2.2797 [-2.67;-1.89]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 40 (Visit 22)		83 -8.499 (0.640)		78 2.620 (0.486)	-11.119 [-12.71;-9.53] <0.0001 -2.1602 [-2.55;-1.77]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 52 (Visit 23)		81 -9.234 (0.713)		79 2.486 (0.574)	-11.720 [-13.53;-9.91] <0.0001 -2.0187 [-2.40;-1.64]	
Weight (kg)	Y	Week 4 (Visit 10)	43 94.06 (18.00)	43 -1.417 (0.337)	41 87.79 (15.42)	41 -0.049 (0.236)	-1.368 [-2.24;-0.49] 0.0026 -0.7197 [-1.16;-0.28]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 48 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Y	Week 8 (Visit 14)		43 -2.759 (0.419)		39 0.586 (0.346)	-3.345 [-4.48;-2.21] <0.0001 -1.3460 [-1.83;-0.87]	
Weight (kg)	Y	Week 12 (Visit 16)		43 -4.217 (0.649)		40 0.877 (0.416)	-5.094 [-6.68;-3.51] <0.0001 -1.4280 [-1.91;-0.95]	
Weight (kg)	Y	Week 16 (Visit 18)		43 -5.687 (0.924)		39 1.591 (0.499)	-7.278 [-9.42;-5.14] <0.0001 -1.4896 [-1.98;-1.00]	
Weight (kg)	Y	Week 20 (Visit 19)		42 -6.940 (1.000)		39 1.963 (0.490)	-8.903 [-11.16;-6.65] <0.0001 -1.7368 [-2.25;-1.23]	
Weight (kg)	Y	Week 24 (Visit 20)		43 -7.238 (0.896)		37 2.092 (0.523)	-9.330 [-11.44;-7.22] <0.0001 -1.9337 [-2.47;-1.40]	

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 49 of 49  
 3:46 07JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Y	Week 32 (Visit 21)		43 -8.015 (0.898)		38 2.725 (0.568)	-10.740 [-12.90;-8.58] <0.0001 -2.1834 [-2.73;-1.63]	
Weight (kg)	Y	Week 40 (Visit 22)		42 -8.439 (1.047)		38 2.072 (0.646)	-10.512 [-13.00;-8.02] <0.0001 -1.8666 [-2.39;-1.34]	
Weight (kg)	Y	Week 52 (Visit 23)		42 -8.998 (1.186)		38 2.644 (0.697)	-11.642 [-14.42;-8.86] <0.0001 -1.8452 [-2.37;-1.32]	

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error; CVD = cardiovascular disease  
a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model  
b: Interaction p value for the treatment\*<sub><subgroup></sub> effect based on MMRM model  
Trt A=TZP\_ALL; Trt B=Lispro  
For treatment differences (overall and for subgroup categories), the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country, baseline HbA1c ( $\leq 8.5\%$ ,  $> 8.5\%$  [ $\leq 69$ ,  $> 69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects, and body weight at baseline as a covariate. For interaction p-values, subgroup (if not already included in the model) and a subgroup\*treatment interaction term were added to the model.  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_wt\_mmr\_2arm\_cvd.sas  
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wt\_mmr\_2arm\_cvd.rtf

**Anhang 4-H.4.4: Renale Morbidität**

**Anhang 4-H.4.4.1: Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr**



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

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 08:15 31AUG2023  
 PDPM

	eGFR change, mL/min per 1.73m2 per year										Difference [95% CI]	Interaction p-value
	N(all patients)	TZP_ALL				Insulin Lispro				p-value		
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)					
-----												
All patients in the population												
Overall	257	133	132	2.01 (1.087)	124	122	0.46 (1.110)	1.55 [-1.50, 4.60]	0.3190			
Pooled Age Group 1												
<65 Years	130	71	71	1.90 (1.546)	59	58	-1.70 (1.680)	3.60 [-0.88, 8.09]	0.1151			0.1932
>=65 Years	127	62	61	2.21 (1.542)	65	64	2.60 (1.476)	-0.39 [-4.62, 3.84]	0.8552			
Sex												
Female	131	72	71	3.95 (1.504)	59	58	1.38 (1.643)	2.57 [-1.81, 6.95]	0.2494			0.4281
Male	126	61	61	-0.18 (1.570)	65	64	-0.28 (1.502)	0.10 [-4.17, 4.38]	0.9619			
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)												
<=8.5%	127	66	65	1.77 (1.573)	61	59	-0.98 (1.605)	2.75 [-1.67, 7.17]	0.2220			0.4361
>8.5%	130	67	67	2.24 (1.502)	63	63	1.93 (1.536)	0.31 [-3.92, 4.53]	0.8871			

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; CVD = cardiovascular disease.

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP\_ALL - Insulin Lispro.

Note 3: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_cvd.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_cvd.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

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

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 08:15 31AUG2023  
 PDDM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m <sup>2</sup> per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Lispro					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
<b>Baseline Metformin Use - (Yes, No)</b>										
Yes	211	105	104	2.05 (1.256)	106	104	-0.01 (1.218)	2.06 [-1.37, 5.50]	0.2385	0.3659
No	46	28	28	1.60 (2.225)	18	18	3.52 (2.883)	-1.92 [-9.27, 5.42]	0.6000	
<b>Duration of Diabetes</b>										
<=10 years	65	32	32	5.62 (2.439)	33	33	-1.37 (2.286)	7.00 [0.40, 13.59]	0.0376	0.0402
>10 years	192	101	100	0.90 (1.202)	91	89	1.21 (1.265)	-0.31 [-3.74, 3.12]	0.8587	
<b>Insulin Optimization</b>										
Yes (Group 1B/2)	208	107	106	1.08 (1.253)	101	100	1.27 (1.288)	-0.19 [-3.72, 3.34]	0.9160	0.0172
No (Group 1A)	49	26	26	6.29 (2.006)	23	22	-3.15 (1.982)	9.44 [3.86, 15.01]	0.0010	
<b>Baseline BMI Group 2</b>										
<30 kg/m <sup>2</sup>	81	33	33	3.40 (2.282)	48	48	-0.14 (1.867)	3.54 [-2.27, 9.34]	0.2315	0.4873
>=30 to <35 kg/m <sup>2</sup>	98	52	51	2.76 (1.825)	46	45	0.63 (1.934)	2.12 [-3.16, 7.40]	0.4268	
>=35 kg/m <sup>2</sup>	78	48	48	-0.16 (1.679)	30	29	1.00 (2.070)	-1.16 [-6.41, 4.09]	0.6632	

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;  
 CVD = cardiovascular disease.

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP ALL - Insulin Lispro.

Note 3: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_cvd.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_cvd.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

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

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 08:15 31AUG2023  
 PDPM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m2 per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Lispro					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
Baseline BMI Group 3										
<40 kg/m2	229	113	112	2.62 (1.177)	116	115	0.66 (1.141)	1.96 [-1.25, 5.18]	0.2313	0.9010
>=40 kg/m2	28	20	20	-1.61 (2.829)	8	7	-2.51 (4.696)	0.91 [-9.97, 11.79]	0.8691	
Baseline eGFR Group 1										
<60 mL/min/1.73m2	32	19	19	3.04 (3.397)	13	13	9.96 (3.760)	-6.93 [-17.38, 3.53]	0.1843	0.0485
>=60 mL/min/1.73m2	225	114	113	1.85 (1.145)	111	109	-0.72 (1.157)	2.57 [-0.63, 5.76]	0.1152	
OECD Countries										
OECD	103	55	54	0.35 (1.500)	48	47	-1.55 (1.532)	1.90 [-2.32, 6.12]	0.3758	0.8569
Non-OECD	154	78	78	3.12 (1.511)	76	75	1.79 (1.544)	1.34 [-2.91, 5.58]	0.5367	
Geographic Region 2										
US	24	14	13	1.05 (3.062)	10	9	2.06 (3.477)	-1.01 [-10.26, 8.24]	0.8278	0.8407

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; CVD = cardiovascular disease.

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP ALL - Insulin Lispro.

Note 3: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_cvd.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_cvd.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

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

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 08:15 31AUG2023  
 PDPM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m2 per year								Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL				Insulin Lispro						
		N	n	Mean (SE)		N	n	Mean (SE)				
Latin America	98	44	44	4.21 (2.107)		54	53	1.80 (1.886)		2.41 [-3.16, 7.98]	0.3948	
Europe	135	75	75	0.85 (1.337)		60	60	-1.09 (1.477)		1.94 [-1.97, 5.86]	0.3302	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N												0.2819
Y	84	43	43	0.55 (1.712)		41	40	1.34 (1.811)		-0.79 [-5.69, 4.12]	0.7529	
N	173	90	89	2.81 (1.422)		83	82	0.09 (1.424)		2.72 [-1.25, 6.70]	0.1783	

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;  
 CVD = cardiovascular disease.

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP\_ALL - Insulin Lispro.

Note 3: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_cvd.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_cvd.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

**Anhang 4-H.4.4.2: Kombiniertes renaler Endpunkt**

Composite kidney endpoint - Time-to-event analysis of composite kidney endpoint  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 2  
 15:21 30AUG2023  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a	p-value*b	p-value for interaction
-----					
All patients in the population					
Overall	14/124 (11.3)	TZP_ALL 8/133 (6.0)	0.53 [0.22; 1.27]	0.1529	
Age group (years)					0.9714
<65	5/124 (4.0)	TZP_ALL 6/133 (4.5)	0.98 [0.30; 3.21]	0.9711	
>=65	9/124 (7.3)	TZP_ALL 2/133 (1.5)	0.23 [0.05; 1.07]	0.0607	
Gender					0.9984
Female	5/124 (4.0)	TZP_ALL 6/133 (4.5)	0.97 [0.30; 3.18]	0.9622	
Male	9/124 (7.3)	TZP_ALL 2/133 (1.5)	0.23 [0.05; 1.05]	0.0584	
Region of enrollment					0.1466
US	0/124 (0.0)	TZP_ALL 1/133 (0.8)	NE	0.9999	
Latin America	4/124 (3.2)	TZP_ALL 3/133 (2.3)	NE	0.9999	
Europe	10/124 (8.1)	TZP_ALL 4/133 (3.0)	0.31 [0.10; 1.00]	0.0508	
HbA1c at baseline					0.9222
<=8.5%	4/124 (3.2)	TZP_ALL 4/133 (3.0)	NE	0.9999	
>8.5%	10/124 (8.1)	TZP_ALL 4/133 (3.0)	0.37 [0.12; 1.19]	0.0969	
Baseline metformin use					0.0908
Yes	10/124 (8.1)	TZP_ALL 7/133 (5.3)	0.71 [0.27; 1.86]	0.4822	
No	4/124 (3.2)	TZP_ALL 1/133 (0.8)	NE	0.0688	
Duration of diabetes (years)					0.6696
<=10	3/124 (2.4)	TZP_ALL 2/133 (1.5)	NE	0.9999	
>10	11/124 (8.9)	TZP_ALL 6/133 (4.5)	0.49 [0.18; 1.34]	0.1644	
Requirement of insulin optimization					0.9545
Yes (Group 1B/2)	13/124 (10.5)	TZP_ALL 7/133 (5.3)	0.50 [0.20; 1.25]	0.1399	
No (Group 1A)	1/124 (0.8)	TZP_ALL 1/133 (0.8)	NE	0.9999	
BMI group 2 (kg/m^2)					0.0998
<30	2/124 (1.6)	TZP_ALL 3/133 (2.3)	NE	0.3930	
>=30 to <35	7/124 (5.6)	TZP_ALL 1/133 (0.8)	NE	0.0241	
>=35	5/124 (4.0)	TZP_ALL 4/133 (3.0)	NE	0.2939	
BMI group 3 (kg/m^2)					0.3031
<40	12/124 (9.7)	TZP_ALL 7/133 (5.3)	0.61 [0.24; 1.56]	0.3033	
>=40	2/124 (1.6)	TZP_ALL 1/133 (0.8)	NE	0.1880	
eGFR at baseline (mL/min/1.73m^2)					0.8105
<60	1/124 (0.8)	TZP_ALL 1/133 (0.8)	NE	0.9999	
>=60	13/124 (10.5)	TZP_ALL 7/133 (5.3)	0.52 [0.21; 1.30]	0.1614	
Geographic Region					0.2944
OECD	4/124 (3.2)	TZP_ALL 2/133 (1.5)	NE	0.4136	

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

Composite kidney endpoint - Time-to-event analysis of composite kidney endpoint  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 15:21 30AUG2023  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a	p-value*b	p-value for interaction
Non-OECD	10/124 (8.1)	TZP_ALL 6/133 (4.5)	0.59 [0.21; 1.62]	0.3023	0.7204
Pre-trial use of SU/DPP4i					
Yes	6/124 (4.8)	TZP_ALL 1/133 (0.8)	NE	0.0548	
No	8/124 (6.5)	TZP_ALL 7/133 (5.3)	0.84 [0.30; 2.31]	0.7324	

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; CVD = cardiovascular disease

\*a - Hazard ratio, and two-sided 95% CI for comparing tirzepatide arms versus Insulin Lispro 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

Note 1: Composite kidney endpoint is composed of the following: instance of new macroalbuminuria reduction in eGFR by >=40% compared to baseline, end-stage renal disease, renal death.

Note 2: End-stage renal disease is itself a composite endpoint and is comprised of: eGFR <15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, renal transplantation, initiation of chronic dialysis.

Note 3: 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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t2\_gba\_tte\_compkid\_pop1.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t2\_gba\_tte\_compkid\_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

**Anhang 4-H.4.5: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS**

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5

14:23 01AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 7 points							
Overall	28/124 (22.58)	TZP_ALL	54/132 (40.91)	1.812 [1.233, 2.663] 0.0020	2.374 [1.376, 4.096] 0.0020	0.183 [0.072, 0.295] 0.0020	
Baseline BMI Group 2							0.1889
<30 kg/m2	13/48 (27.08)	TZP_ALL	11/33 (33.33)	1.231 [0.630, 2.404] 0.6235	1.346 [0.513, 3.529] 0.6235	0.063 [-0.142, 0.267] 0.6235	
>=30 to <35 kg/m2	7/46 (15.22)	TZP_ALL	24/52 (46.15)	3.033 [1.443, 6.373] 0.0011	4.776 [1.807, 12.621] 0.0011	0.309 [0.139, 0.480] 0.0011	
>=35 kg/m2	8/30 (26.67)	TZP_ALL	19/47 (40.43)	1.516 [0.762, 3.015] 0.2341	1.866 [0.688, 5.058] 0.2341	0.138 [-0.074, 0.349] 0.2341	
Baseline BMI Group 3							0.8674
<40 kg/m2	26/116 (22.41)	TZP_ALL	44/112 (39.29)	1.753 [1.164, 2.640] 0.0065	2.240 [1.256, 3.993] 0.0065	0.169 [0.051, 0.287] 0.0065	

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5

14:23 01AUG2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms Patients with events n/N (%)	Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/8 (25.00)	TZP_ALL 10/20 (50.00)	2.000 [0.557, 7.177] 0.4010	3.000 [0.484, 18.601] 0.4010	0.250 [-0.122, 0.622] 0.4010	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)						0.4098
<=8.5%	17/61 (27.87)	TZP_ALL 28/66 (42.42)	1.522 [0.931, 2.490] 0.0976	1.907 [0.907, 4.008] 0.0976	0.146 [-0.018, 0.309] 0.0976	
>8.5%	11/63 (17.46)	TZP_ALL 26/66 (39.39)	2.256 [1.220, 4.172] 0.0067	3.073 [1.358, 6.953] 0.0067	0.219 [0.069, 0.370] 0.0067	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)						0.5454
No	2/18 (11.11)	TZP_ALL 10/28 (35.71)	3.214 [0.794, 13.008] 0.0899	4.444 [0.844, 23.394] 0.0899	0.246 [0.017, 0.475] 0.0899	
Yes	26/106 (24.53)	TZP_ALL 44/104 (42.31)	1.725 [1.154, 2.579] 0.0083	2.256 [1.252, 4.067] 0.0083	0.178 [0.052, 0.303] 0.0083	
Baseline eGFR Group 1						0.1777



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

EQ-5D VAS - improvements

Page 3 of 5

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

14:23 01AUG2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDFM

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/13 (7.69)	TZP_ALL	9/18 (50.00)	6.500 [0.935, 45.183] 0.0200	12.000 [1.278, 112.661] 0.0200	0.423 [0.150, 0.696] 0.0200	
>=60 mL/min/1.73m2	27/111 (24.32)	TZP_ALL	45/114 (39.47)	1.623 [1.089, 2.419] 0.0158	2.029 [1.143, 3.601] 0.0158	0.151 [0.031, 0.272] 0.0158	
Duration of Diabetes							0.9001
<=10 years	8/33 (24.24)	TZP_ALL	14/31 (45.16)	1.863 [0.909, 3.816] 0.1144	2.574 [0.887, 7.465] 0.1144	0.209 [-0.019, 0.437] 0.1144	
>10 years	20/91 (21.98)	TZP_ALL	40/101 (39.60)	1.802 [1.142, 2.843] 0.0123	2.328 [1.232, 4.400] 0.0123	0.176 [0.048, 0.304] 0.0123	
Geographic Region 2							0.6145
Europe	13/60 (21.67)	TZP_ALL	33/74 (44.59)	2.058 [1.195, 3.546] 0.0062	2.910 [1.352, 6.262] 0.0062	0.229 [0.075, 0.383] 0.0062	
Latin America	13/54 (24.07)	TZP_ALL	18/44 (40.91)	1.699 [0.940, 3.072] 0.0849	2.183 [0.918, 5.192] 0.0849	0.168 [-0.016, 0.353] 0.0849	

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

EQ-5D VAS - improvements

Page 4 of 5

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

14:23 01AUG2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDFM

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/10 (20.00)	TZP_ALL	3/14 (21.43)	1.071 [0.217, 5.278] >.9999	1.091 [0.147, 8.123] >.9999	0.014 [-0.314, 0.342] >.9999	
Insulin Optimization							0.6450
No (Group 1A)	3/23 (13.04)	TZP_ALL	9/26 (34.62)	2.654 [0.815, 8.637] 0.1040	3.529 [0.821, 15.165] 0.1040	0.216 [-0.013, 0.445] 0.1040	
Yes (Group 1B/2)	25/101 (24.75)	TZP_ALL	45/106 (42.45)	1.715 [1.143, 2.574] 0.0083	2.243 [1.238, 4.061] 0.0083	0.177 [0.051, 0.303] 0.0083	
OECD Countries							0.4907
Non-OECD	18/76 (23.68)	TZP_ALL	30/78 (38.46)	1.624 [0.993, 2.655] 0.0565	2.014 [1.002, 4.049] 0.0565	0.148 [0.004, 0.292] 0.0565	
OECD	10/48 (20.83)	TZP_ALL	24/54 (44.44)	2.133 [1.140, 3.993] 0.0128	3.040 [1.262, 7.325] 0.0128	0.236 [0.061, 0.412] 0.0128	
Pooled Age Group 1							0.1853

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

EQ-5D VAS - improvements

Page 5 of 5

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

14:23 01AUG2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDPM

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a		
<65 Years	16/59 (27.12)	TZP_ALL 27/71 (38.03)	1.402 [0.840, 2.342] 0.1972	1.649 [0.781, 3.483] 0.1972	0.109 [-0.051, 0.269] 0.1972		
>=65 Years	12/65 (18.46)	TZP_ALL 27/61 (44.26)	2.398 [1.338, 4.297] 0.0021	3.507 [1.568, 7.844] 0.0021	0.258 [0.102, 0.414] 0.0021		
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N						0.6770	
N	18/83 (21.69)	TZP_ALL 37/89 (41.57)	1.917 [1.189, 3.090] 0.0057	2.569 [1.314, 5.026] 0.0057	0.199 [0.063, 0.334] 0.0057		
Y	10/41 (24.39)	TZP_ALL 17/43 (39.53)	1.621 [0.843, 3.116] 0.1651	2.027 [0.793, 5.184] 0.1651	0.151 [-0.045, 0.348] 0.1651		
Sex						0.1917	
Female	18/59 (30.51)	TZP_ALL 30/71 (42.25)	1.385 [0.864, 2.219] 0.2026	1.667 [0.805, 3.449] 0.2026	0.117 [-0.047, 0.282] 0.2026		
Male	10/65 (15.38)	TZP_ALL 24/61 (39.34)	2.557 [1.335, 4.897] 0.0028	3.568 [1.529, 8.324] 0.0028	0.240 [0.089, 0.390] 0.0028		

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_eq5d\_i07\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i07\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 10 points							
Overall	28/124 (22.58)	TZP_ALL	54/132 (40.91)	1.812 [1.233, 2.663] 0.0020	2.374 [1.376, 4.096] 0.0020	0.183 [0.072, 0.295] 0.0020	
Baseline BMI Group 2							0.1889
<30 kg/m2	13/48 (27.08)	TZP_ALL	11/33 (33.33)	1.231 [0.630, 2.404] 0.6235	1.346 [0.513, 3.529] 0.6235	0.063 [-0.142, 0.267] 0.6235	
>=30 to <35 kg/m2	7/46 (15.22)	TZP_ALL	24/52 (46.15)	3.033 [1.443, 6.373] 0.0011	4.776 [1.807, 12.621] 0.0011	0.309 [0.139, 0.480] 0.0011	
>=35 kg/m2	8/30 (26.67)	TZP_ALL	19/47 (40.43)	1.516 [0.762, 3.015] 0.2341	1.866 [0.688, 5.058] 0.2341	0.138 [-0.074, 0.349] 0.2341	
Baseline BMI Group 3							0.8674
<40 kg/m2	26/116 (22.41)	TZP_ALL	44/112 (39.29)	1.753 [1.164, 2.640] 0.0065	2.240 [1.256, 3.993] 0.0065	0.169 [0.051, 0.287] 0.0065	

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

EQ-5D VAS - improvements

Page 2 of 5

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

14:19 01AUG2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDFM

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms Patients with events n/N (%)	Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/8 (25.00)	TZP_ALL 10/20 (50.00)	2.000 [0.557, 7.177] 0.4010	3.000 [0.484, 18.601] 0.4010	0.250 [-0.122, 0.622] 0.4010	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)						0.4098
<=8.5%	17/61 (27.87)	TZP_ALL 28/66 (42.42)	1.522 [0.931, 2.490] 0.0976	1.907 [0.907, 4.008] 0.0976	0.146 [-0.018, 0.309] 0.0976	
>8.5%	11/63 (17.46)	TZP_ALL 26/66 (39.39)	2.256 [1.220, 4.172] 0.0067	3.073 [1.358, 6.953] 0.0067	0.219 [0.069, 0.370] 0.0067	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)						0.5454
No	2/18 (11.11)	TZP_ALL 10/28 (35.71)	3.214 [0.794, 13.008] 0.0899	4.444 [0.844, 23.394] 0.0899	0.246 [0.017, 0.475] 0.0899	
Yes	26/106 (24.53)	TZP_ALL 44/104 (42.31)	1.725 [1.154, 2.579] 0.0083	2.256 [1.252, 4.067] 0.0083	0.178 [0.052, 0.303] 0.0083	
Baseline eGFR Group 1						0.1777

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

EQ-5D VAS - improvements

Page 3 of 5

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

14:19 01AUG2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDFM

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/13 (7.69)	TZP_ALL	9/18 (50.00)	6.500 [0.935, 45.183] 0.0200	12.000 [1.278, 112.661] 0.0200	0.423 [0.150, 0.696] 0.0200	
>=60 mL/min/1.73m2	27/111 (24.32)	TZP_ALL	45/114 (39.47)	1.623 [1.089, 2.419] 0.0158	2.029 [1.143, 3.601] 0.0158	0.151 [0.031, 0.272] 0.0158	
Duration of Diabetes							0.9001
<=10 years	8/33 (24.24)	TZP_ALL	14/31 (45.16)	1.863 [0.909, 3.816] 0.1144	2.574 [0.887, 7.465] 0.1144	0.209 [-0.019, 0.437] 0.1144	
>10 years	20/91 (21.98)	TZP_ALL	40/101 (39.60)	1.802 [1.142, 2.843] 0.0123	2.328 [1.232, 4.400] 0.0123	0.176 [0.048, 0.304] 0.0123	
Geographic Region 2							0.6145
Europe	13/60 (21.67)	TZP_ALL	33/74 (44.59)	2.058 [1.195, 3.546] 0.0062	2.910 [1.352, 6.262] 0.0062	0.229 [0.075, 0.383] 0.0062	
Latin America	13/54 (24.07)	TZP_ALL	18/44 (40.91)	1.699 [0.940, 3.072] 0.0849	2.183 [0.918, 5.192] 0.0849	0.168 [-0.016, 0.353] 0.0849	

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

EQ-5D VAS - improvements

Page 4 of 5

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

14:19 01AUG2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDFM

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/10 (20.00)	TZP_ALL	3/14 (21.43)	1.071 [0.217, 5.278] >.9999	1.091 [0.147, 8.123] >.9999	0.014 [-0.314, 0.342] >.9999	
Insulin Optimization							0.6450
No (Group 1A)	3/23 (13.04)	TZP_ALL	9/26 (34.62)	2.654 [0.815, 8.637] 0.1040	3.529 [0.821, 15.165] 0.1040	0.216 [-0.013, 0.445] 0.1040	
Yes (Group 1B/2)	25/101 (24.75)	TZP_ALL	45/106 (42.45)	1.715 [1.143, 2.574] 0.0083	2.243 [1.238, 4.061] 0.0083	0.177 [0.051, 0.303] 0.0083	
OECD Countries							0.4907
Non-OECD	18/76 (23.68)	TZP_ALL	30/78 (38.46)	1.624 [0.993, 2.655] 0.0565	2.014 [1.002, 4.049] 0.0565	0.148 [0.004, 0.292] 0.0565	
OECD	10/48 (20.83)	TZP_ALL	24/54 (44.44)	2.133 [1.140, 3.993] 0.0128	3.040 [1.262, 7.325] 0.0128	0.236 [0.061, 0.412] 0.0128	
Pooled Age Group 1							0.1853



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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	16/59 (27.12)	TZP_ALL	27/71 (38.03)	1.402 [0.840, 2.342] 0.1972	1.649 [0.781, 3.483] 0.1972	0.109 [-0.051, 0.269] 0.1972	
>=65 Years	12/65 (18.46)	TZP_ALL	27/61 (44.26)	2.398 [1.338, 4.297] 0.0021	3.507 [1.568, 7.844] 0.0021	0.258 [0.102, 0.414] 0.0021	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6770
N	18/83 (21.69)	TZP_ALL	37/89 (41.57)	1.917 [1.189, 3.090] 0.0057	2.569 [1.314, 5.026] 0.0057	0.199 [0.063, 0.334] 0.0057	
Y	10/41 (24.39)	TZP_ALL	17/43 (39.53)	1.621 [0.843, 3.116] 0.1651	2.027 [0.793, 5.184] 0.1651	0.151 [-0.045, 0.348] 0.1651	
Sex							0.1917
Female	18/59 (30.51)	TZP_ALL	30/71 (42.25)	1.385 [0.864, 2.219] 0.2026	1.667 [0.805, 3.449] 0.2026	0.117 [-0.047, 0.282] 0.2026	
Male	10/65 (15.38)	TZP_ALL	24/61 (39.34)	2.557 [1.335, 4.897] 0.0028	3.568 [1.529, 8.324] 0.0028	0.240 [0.089, 0.390] 0.0028	

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by adjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_eq5d\_i10\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i10\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD							
EQ5D VAS							
Increase in EQ-5D-VAS of >= 15 points							
Overall	17/124 (13.71)	TZP_ALL	36/132 (27.27)	1.989 [1.180, 3.353] 0.0086	2.360 [1.246, 4.473] 0.0086	0.136 [0.038, 0.233] 0.0086	
Baseline BMI Group 2							0.5046
<30 kg/m2	9/48 (18.75)	TZP_ALL	8/33 (24.24)	1.293 [0.557, 3.004] 0.5876	1.387 [0.472, 4.070] 0.5876	0.055 [-0.128, 0.238] 0.5876	
>=30 to <35 kg/m2	5/46 (10.87)	TZP_ALL	15/52 (28.85)	2.654 [1.046, 6.734] 0.0431	3.324 [1.101, 10.041] 0.0431	0.180 [0.027, 0.332] 0.0431	
>=35 kg/m2	3/30 (10.00)	TZP_ALL	13/47 (27.66)	2.766 [0.859, 8.902] 0.0854	3.441 [0.889, 13.317] 0.0854	0.177 [0.010, 0.344] 0.0854	
Baseline BMI Group 3							0.6312
<40 kg/m2	15/116 (12.93)	TZP_ALL	29/112 (25.89)	2.002 [1.136, 3.529] 0.0182	2.353 [1.183, 4.679] 0.0182	0.130 [0.028, 0.231] 0.0182	

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

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5

15:20 06JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a		
>=40 kg/m2	2/8 (25.00)	TZP_ALL 7/20 (35.00)	1.400 [0.366, 5.350] >.9999	1.615 [0.255, 10.226] >.9999	0.100 [-0.266, 0.466] >.9999		
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)						0.2142	
<=8.5%	12/61 (19.67)	TZP_ALL 19/66 (28.79)	1.463 [0.777, 2.757] 0.3018	1.651 [0.723, 3.771] 0.3018	0.091 [-0.057, 0.239] 0.3018		
>8.5%	5/63 (7.94)	TZP_ALL 17/66 (25.76)	3.245 [1.274, 8.271] 0.0094	4.024 [1.384, 11.700] 0.0094	0.178 [0.053, 0.303] 0.0094		
Baseline Metformin Use - (Yes, No)						0.9983	
No	2/18 (11.11)	TZP_ALL 7/28 (25.00)	2.250 [0.525, 9.646] 0.4480	2.667 [0.487, 14.608] 0.4480	0.139 [-0.077, 0.355] 0.4480		
Yes	15/106 (14.15)	TZP_ALL 29/104 (27.88)	1.971 [1.124, 3.455] 0.0175	2.346 [1.172, 4.697] 0.0175	0.137 [0.029, 0.246] 0.0175		
Baseline eGFR Group 1						0.2383	

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

EQ-5D VAS - improvements

Page 3 of 5

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

15:20 06JUN2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDPM

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/13 (7.69)	TZP_ALL	8/18 (44.44)	5.778 [0.820, 40.717] 0.0448	9.600 [1.020, 90.343] 0.0448	0.368 [0.096, 0.639] 0.0448	
>=60 mL/min/1.73m2	16/111 (14.41)	TZP_ALL	28/114 (24.56)	1.704 [0.977, 2.971] 0.0649	1.933 [0.979, 3.816] 0.0649	0.101 [-0.001, 0.204] 0.0649	
Duration of Diabetes							0.9223
<=10 years	5/33 (15.15)	TZP_ALL	9/31 (29.03)	1.916 [0.721, 5.091] 0.2321	2.291 [0.671, 7.819] 0.2321	0.139 [-0.062, 0.340] 0.2321	
>10 years	12/91 (13.19)	TZP_ALL	27/101 (26.73)	2.027 [1.093, 3.762] 0.0303	2.402 [1.134, 5.087] 0.0303	0.135 [0.025, 0.246] 0.0303	
Geographic Region 2							0.6173
Europe	10/60 (16.67)	TZP_ALL	22/74 (29.73)	1.784 [0.917, 3.470] 0.1031	2.115 [0.911, 4.911] 0.1031	0.131 [-0.010, 0.271] 0.1031	
Latin America	5/54 (9.26)	TZP_ALL	11/44 (25.00)	2.700 [1.014, 7.189] 0.0533	3.267 [1.039, 10.271] 0.0533	0.157 [0.008, 0.307] 0.0533	

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

EQ-5D VAS - improvements

Page 4 of 5

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

15:20 06JUN2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDPM

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/10 (20.00)	TZP_ALL	3/14 (21.43)	1.071 [0.217, 5.278] >.9999	1.091 [0.147, 8.123] >.9999	0.014 [-0.314, 0.342] >.9999	
Insulin Optimization							0.2958
No (Group 1A)	1/23 (4.35)	TZP_ALL	7/26 (26.92)	6.192 [0.822, 46.623] 0.0522	8.105 [0.913, 71.942] 0.0522	0.226 [0.036, 0.416] 0.0522	
Yes (Group 1B/2)	16/101 (15.84)	TZP_ALL	29/106 (27.36)	1.727 [1.000, 2.982] 0.0630	2.001 [1.010, 3.965] 0.0630	0.115 [0.004, 0.226] 0.0630	
OECD Countries							0.8707
Non-OECD	9/76 (11.84)	TZP_ALL	18/78 (23.08)	1.949 [0.934, 4.065] 0.0896	2.233 [0.933, 5.345] 0.0896	0.112 [-0.006, 0.231] 0.0896	
OECD	8/48 (16.67)	TZP_ALL	18/54 (33.33)	2.000 [0.958, 4.177] 0.0695	2.500 [0.970, 6.443] 0.0695	0.167 [0.003, 0.331] 0.0695	
Pooled Age Group 1							0.1644

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

EQ-5D VAS - improvements

Page 5 of 5

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

15:20 06JUN2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDFM

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	9/59 (15.25)	TZP_ALL	15/71 (21.13)	1.385 [0.654, 2.934] 0.4972	1.488 [0.599, 3.697] 0.4972	0.059 [-0.073, 0.191] 0.4972	
>=65 Years	8/65 (12.31)	TZP_ALL	21/61 (34.43)	2.797 [1.341, 5.837] 0.0053	3.741 [1.507, 9.285] 0.0053	0.221 [0.078, 0.365] 0.0053	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0498
N	9/83 (10.84)	TZP_ALL	28/89 (31.46)	2.901 [1.457, 5.778] 0.0014	3.774 [1.656, 8.603] 0.0014	0.206 [0.089, 0.324] 0.0014	
Y	8/41 (19.51)	TZP_ALL	8/43 (18.60)	0.953 [0.395, 2.303] >.9999	0.943 [0.317, 2.802] >.9999	-0.009 [-0.177, 0.159] >.9999	
Sex							0.1515
Female	12/59 (20.34)	TZP_ALL	20/71 (28.17)	1.385 [0.740, 2.592] 0.3163	1.536 [0.678, 3.481] 0.3163	0.078 [-0.068, 0.225] 0.3163	
Male	5/65 (7.69)	TZP_ALL	16/61 (26.23)	3.410 [1.330, 8.742] 0.0076	4.267 [1.455, 12.514] 0.0076	0.185 [0.057, 0.313] 0.0076	

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CV = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF). History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_eq5d\_i15\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i15\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-H.4.6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36**

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 14:19 01AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of >= 5 points							
Overall	24/124 (19.35)	TZP_ALL	37/132 (28.03)	1.448 [0.922, 2.275] 0.1091	1.623 [0.904, 2.914] 0.1091	0.087 [-0.017, 0.190] 0.1091	
Baseline BMI Group 2							0.9972
<30 kg/m2	7/48 (14.58)	TZP_ALL	7/33 (21.21)	1.455 [0.563, 3.758] 0.5525	1.577 [0.496, 5.016] 0.5525	0.066 [-0.105, 0.238] 0.5525	
>=30 to <35 kg/m2	11/46 (23.91)	TZP_ALL	17/52 (32.69)	1.367 [0.716, 2.609] 0.3768	1.545 [0.634, 3.769] 0.3768	0.088 [-0.090, 0.265] 0.3768	
>=35 kg/m2	6/30 (20.00)	TZP_ALL	13/47 (27.66)	1.383 [0.590, 3.242] 0.5897	1.529 [0.509, 4.592] 0.5897	0.077 [-0.115, 0.269] 0.5897	
Baseline BMI Group 3							0.3157
<40 kg/m2	24/116 (20.69)	TZP_ALL	31/112 (27.68)	1.338 [0.840, 2.131] 0.2784	1.467 [0.796, 2.702] 0.2784	0.070 [-0.041, 0.181] 0.2784	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 14:19 01AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms Patients with events n/N (%)	Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	0/8 (0.00)	TZP_ALL 6/20 (30.00)	5.390 [0.340, 85.427] 0.1412	7.621 [0.380, 152.830] 0.1412	0.300 [0.099, 0.501] 0.1412	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)						0.0412
<=8.5%	9/61 (14.75)	TZP_ALL 23/66 (34.85)	2.362 [1.188, 4.697] 0.0135	3.090 [1.295, 7.377] 0.0135	0.201 [0.056, 0.346] 0.0135	
>8.5%	15/63 (23.81)	TZP_ALL 14/66 (21.21)	0.891 [0.469, 1.692] 0.8336	0.862 [0.377, 1.970] 0.8336	-0.026 [-0.170, 0.118] 0.8336	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)						0.1510
No	1/18 (5.56)	TZP_ALL 9/28 (32.14)	5.786 [0.799, 41.876] 0.0637	8.053 [0.922, 70.325] 0.0637	0.266 [0.063, 0.469] 0.0637	
Yes	23/106 (21.70)	TZP_ALL 28/104 (26.92)	1.241 [0.767, 2.007] 0.4227	1.330 [0.706, 2.505] 0.4227	0.052 [-0.064, 0.168] 0.4227	
Baseline eGFR Group 1						0.1443

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
14:19 01AUG2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a		
<60 mL/min/1.73m2	0/13 (0.00)	TZP_ALL 6/18 (33.33)	9.486 [0.583, 154.384] 0.0275	14.040 [0.715, 275.739] 0.0275	0.333 [0.116, 0.551] 0.0275		
>=60 mL/min/1.73m2	24/111 (21.62)	TZP_ALL 31/114 (27.19)	1.258 [0.790, 2.001] 0.3552	1.354 [0.734, 2.497] 0.3552	0.056 [-0.056, 0.168] 0.3552		
Duration of Diabetes						0.4853	
<=10 years	6/33 (18.18)	TZP_ALL 6/31 (19.35)	1.065 [0.384, 2.952] >.9999	1.080 [0.308, 3.791] >.9999	0.012 [-0.180, 0.203] >.9999		
>10 years	18/91 (19.78)	TZP_ALL 31/101 (30.69)	1.552 [0.935, 2.576] 0.0983	1.796 [0.922, 3.499] 0.0983	0.109 [-0.012, 0.231] 0.0983		
Geographic Region 2						0.9337	
Europe	10/60 (16.67)	TZP_ALL 20/74 (27.03)	1.622 [0.823, 3.196] 0.2110	1.852 [0.791, 4.337] 0.2110	0.104 [-0.035, 0.242] 0.2110		
Latin America	13/54 (24.07)	TZP_ALL 14/44 (31.82)	1.322 [0.696, 2.510] 0.4962	1.472 [0.605, 3.583] 0.4962	0.077 [-0.101, 0.256] 0.4962		

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of  $\geq 5$  points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
14:19 01AUG2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)		RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/10 (10.00)	TZP_ALL	3/14 (21.43)	2.143 [0.259, 17.722] 0.6146	2.455 [0.216, 27.841] 0.6146	0.114 [-0.170, 0.398] 0.6146	
Insulin Optimization							0.0465
No (Group 1A)	2/23 (8.70)	TZP_ALL	11/26 (42.31)	4.865 [1.202, 19.696] 0.0101	7.700 [1.485, 39.930] 0.0101	0.336 [0.114, 0.558] 0.0101	
Yes (Group 1B/2)	22/101 (21.78)	TZP_ALL	26/106 (24.53)	1.126 [0.684, 1.853] 0.7421	1.167 [0.611, 2.230] 0.7421	0.027 [-0.087, 0.142] 0.7421	
OECD Countries							0.1342
Non-OECD	15/76 (19.74)	TZP_ALL	28/78 (35.90)	1.819 [1.058, 3.127] 0.0313	2.277 [1.097, 4.726] 0.0313	0.162 [0.023, 0.301] 0.0313	
OECD	9/48 (18.75)	TZP_ALL	9/54 (16.67)	0.889 [0.384, 2.055] 0.8007	0.867 [0.313, 2.400] 0.8007	-0.021 [-0.169, 0.128] 0.8007	
Pooled Age Group 1							0.7249

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 14:19 01AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	14/59 (23.73)	TZP_ALL	22/71 (30.99)	1.306 [0.735, 2.319] 0.4325	1.443 [0.660, 3.157] 0.4325	0.073 [-0.080, 0.225] 0.4325	
>=65 Years	10/65 (15.38)	TZP_ALL	15/61 (24.59)	1.598 [0.778, 3.283] 0.2640	1.793 [0.736, 4.371] 0.2640	0.092 [-0.047, 0.231] 0.2640	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5560
N	16/83 (19.28)	TZP_ALL	27/89 (30.34)	1.574 [0.916, 2.704] 0.1136	1.824 [0.898, 3.703] 0.1136	0.111 [-0.017, 0.238] 0.1136	
Y	8/41 (19.51)	TZP_ALL	10/43 (23.26)	1.192 [0.522, 2.721] 0.7922	1.250 [0.439, 3.563] 0.7922	0.037 [-0.138, 0.213] 0.7922	
Sex							0.8116
Female	13/59 (22.03)	TZP_ALL	23/71 (32.39)	1.470 [0.818, 2.641] 0.2385	1.696 [0.769, 3.741] 0.2385	0.104 [-0.048, 0.255] 0.2385	
Male	11/65 (16.92)	TZP_ALL	14/61 (22.95)	1.356 [0.668, 2.753] 0.5035	1.462 [0.606, 3.530] 0.5035	0.060 [-0.079, 0.200] 0.5035	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
15:19 06JUN2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of >= 9.6 points							
Overall	7/124 (5.65)	TZP_ALL	21/132 (15.91)	2.818 [1.242, 6.396] 0.0092	3.162 [1.293, 7.731] 0.0092	0.103 [0.028, 0.177] 0.0092	
Baseline BMI Group 2							0.7736
<30 kg/m2	2/48 (4.17)	TZP_ALL	6/33 (18.18)	4.364 [0.938, 20.308] 0.0574	5.111 [0.963, 27.134] 0.0574	0.140 [-0.003, 0.283] 0.0574	
>=30 to <35 kg/m2	3/46 (6.52)	TZP_ALL	8/52 (15.38)	2.359 [0.665, 8.368] 0.2095	2.606 [0.648, 10.483] 0.2095	0.089 [-0.033, 0.210] 0.2095	
>=35 kg/m2	2/30 (6.67)	TZP_ALL	7/47 (14.89)	2.234 [0.497, 10.045] 0.4692	2.450 [0.473, 12.681] 0.4692	0.082 [-0.053, 0.218] 0.4692	
Baseline BMI Group 3							0.9200
<40 kg/m2	7/116 (6.03)	TZP_ALL	18/112 (16.07)	2.663 [1.157, 6.129] 0.0191	2.982 [1.194, 7.449] 0.0191	0.100 [0.020, 0.181] 0.0191	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
15:19 06JUN2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms Patients with events n/N (%)	Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	0/8 (0.00)	TZP_ALL 3/20 (15.00)	2.902 [0.167, 50.341] 0.5360	3.400 [0.157, 73.565] 0.5360	0.150 [-0.006, 0.306] 0.5360	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)						0.0484
<=8.5%	1/61 (1.64)	TZP_ALL 13/66 (19.70)	12.015 [1.620, 89.131] 0.0011	14.717 [1.862, 116.307] 0.0011	0.181 [0.079, 0.282] 0.0011	
>8.5%	6/63 (9.52)	TZP_ALL 8/66 (12.12)	1.273 [0.468, 3.462] 0.7791	1.310 [0.428, 4.015] 0.7791	0.026 [-0.081, 0.133] 0.7791	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)						0.4389
No	0/18 (0.00)	TZP_ALL 5/28 (17.86)	7.140 [0.419, 121.640] 0.1405	8.660 [0.449, 166.855] 0.1405	0.179 [0.037, 0.320] 0.1405	
Yes	7/106 (6.60)	TZP_ALL 16/104 (15.38)	2.330 [1.000, 5.429] 0.0482	2.571 [1.011, 6.540] 0.0482	0.088 [0.004, 0.172] 0.0482	
Baseline eGFR Group 1						0.8319



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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
15:19 06JUN2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	0/13 (0.00)	TZP_ALL	2/18 (11.11)	3.649 [0.190, 70.004] 0.4968	4.091 [0.181, 92.681] 0.4968	0.111 [-0.034, 0.256] 0.4968	
>=60 mL/min/1.73m2	7/111 (6.31)	TZP_ALL	19/114 (16.67)	2.643 [1.157, 6.038] 0.0207	2.971 [1.196, 7.383] 0.0207	0.104 [0.022, 0.186] 0.0207	
Duration of Diabetes							0.4324
<=10 years	3/33 (9.09)	TZP_ALL	5/31 (16.13)	1.774 [0.462, 6.808] 0.4681	1.923 [0.419, 8.834] 0.4681	0.070 [-0.092, 0.233] 0.4681	
>10 years	4/91 (4.40)	TZP_ALL	16/101 (15.84)	3.604 [1.251, 10.386] 0.0098	4.094 [1.315, 12.746] 0.0098	0.114 [0.032, 0.197] 0.0098	
Geographic Region 2							0.5995
Europe	3/60 (5.00)	TZP_ALL	9/74 (12.16)	2.432 [0.689, 8.588] 0.2245	2.631 [0.679, 10.191] 0.2245	0.072 [-0.021, 0.164] 0.2245	
Latin America	3/54 (5.56)	TZP_ALL	10/44 (22.73)	4.091 [1.199, 13.958] 0.0167	5.000 [1.282, 19.505] 0.0167	0.172 [0.034, 0.310] 0.0167	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
15:19 06JUN2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/10 (10.00)	TZP_ALL	2/14 (14.29)	1.429 [0.149, 13.678] >.9999	1.500 [0.117, 19.236] >.9999	0.043 [-0.218, 0.304] >.9999	
Insulin Optimization							0.7447
No (Group 1A)	1/23 (4.35)	TZP_ALL	5/26 (19.23)	4.423 [0.557, 35.138] 0.1944	5.238 [0.564, 48.652] 0.1944	0.149 [-0.024, 0.322] 0.1944	
Yes (Group 1B/2)	6/101 (5.94)	TZP_ALL	16/106 (15.09)	2.541 [1.035, 6.236] 0.0418	2.815 [1.055, 7.512] 0.0418	0.092 [0.009, 0.174] 0.0418	
OECD Countries							0.2149
Non-OECD	3/76 (3.95)	TZP_ALL	14/78 (17.95)	4.547 [1.361, 15.192] 0.0085	5.323 [1.463, 19.363] 0.0085	0.140 [0.044, 0.236] 0.0085	
OECD	4/48 (8.33)	TZP_ALL	7/54 (12.96)	1.556 [0.485, 4.989] 0.5339	1.638 [0.449, 5.984] 0.5339	0.046 [-0.073, 0.165] 0.5339	
Pooled Age Group 1							0.9973

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
15:19 06JUN2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a		
<65 Years	4/59 (6.78)	TZP_ALL 13/71 (18.31)	2.701 [0.930, 7.843] 0.0680	3.082 [0.947, 10.028] 0.0680	0.115 [0.005, 0.226] 0.0680		
>=65 Years	3/65 (4.62)	TZP_ALL 8/61 (13.11)	2.842 [0.790, 10.221] 0.1188	3.119 [0.787, 12.358] 0.1188	0.085 [-0.014, 0.184] 0.1188		
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N						0.1922	
N	4/83 (4.82)	TZP_ALL 17/89 (19.10)	3.963 [1.391, 11.296] 0.0048	4.663 [1.499, 14.509] 0.0048	0.143 [0.049, 0.237] 0.0048		
Y	3/41 (7.32)	TZP_ALL 4/43 (9.30)	1.271 [0.303, 5.336] >.9999	1.299 [0.272, 6.196] >.9999	0.020 [-0.098, 0.138] >.9999		
Sex						0.3857	
Female	3/59 (5.08)	TZP_ALL 14/71 (19.72)	3.878 [1.170, 12.852] 0.0177	4.585 [1.249, 16.829] 0.0177	0.146 [0.038, 0.255] 0.0177		
Male	4/65 (6.15)	TZP_ALL 7/61 (11.48)	1.865 [0.574, 6.055] 0.3536	1.977 [0.549, 7.124] 0.3536	0.053 [-0.046, 0.152] 0.3536		

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF). History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 14:22 01AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 5 points							
Overall	18/124 (14.52)	TZP_ALL	37/132 (28.03)	1.931 [1.163, 3.206] 0.0097	2.294 [1.224, 4.296] 0.0097	0.135 [0.037, 0.234] 0.0097	
Baseline BMI Group 2							0.8978
<30 kg/m2	7/48 (14.58)	TZP_ALL	8/33 (24.24)	1.662 [0.668, 4.140] 0.3834	1.874 [0.606, 5.801] 0.3834	0.097 [-0.080, 0.274] 0.3834	
>=30 to <35 kg/m2	7/46 (15.22)	TZP_ALL	17/52 (32.69)	2.148 [0.979, 4.713] 0.0599	2.706 [1.004, 7.293] 0.0599	0.175 [0.010, 0.339] 0.0599	
>=35 kg/m2	4/30 (13.33)	TZP_ALL	12/47 (25.53)	1.915 [0.680, 5.389] 0.2560	2.229 [0.645, 7.702] 0.2560	0.122 [-0.052, 0.296] 0.2560	
Baseline BMI Group 3							0.4760
<40 kg/m2	16/116 (13.79)	TZP_ALL	31/112 (27.68)	2.007 [1.164, 3.459] 0.0135	2.392 [1.223, 4.678] 0.0135	0.139 [0.035, 0.243] 0.0135	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 14:22 01AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms Patients with events n/N (%)	Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/8 (25.00)	TZP_ALL 6/20 (30.00)	1.200 [0.304, 4.743] >.9999	1.286 [0.199, 8.295] >.9999	0.050 [-0.311, 0.411] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)						0.1268
<=8.5%	7/61 (11.48)	TZP_ALL 22/66 (33.33)	2.905 [1.337, 6.312] 0.0054	3.857 [1.508, 9.865] 0.0054	0.219 [0.080, 0.358] 0.0054	
>8.5%	11/63 (17.46)	TZP_ALL 15/66 (22.73)	1.302 [0.648, 2.614] 0.5145	1.390 [0.583, 3.314] 0.5145	0.053 [-0.085, 0.191] 0.5145	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)						0.4535
No	2/18 (11.11)	TZP_ALL 10/28 (35.71)	3.214 [0.794, 13.008] 0.0899	4.444 [0.844, 23.394] 0.0899	0.246 [0.017, 0.475] 0.0899	
Yes	16/106 (15.09)	TZP_ALL 27/104 (25.96)	1.720 [0.986, 2.999] 0.0605	1.972 [0.990, 3.929] 0.0605	0.109 [0.000, 0.217] 0.0605	
Baseline eGFR Group 1						0.5844

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 14:22 01AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/13 (7.69)	TZP_ALL	2/18 (11.11)	1.444 [0.146, 14.292] >.9999	1.500 [0.121, 18.540] >.9999	0.034 [-0.171, 0.239] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	17/111 (15.32)	TZP_ALL	35/114 (30.70)	2.005 [1.195, 3.362] 0.0072	2.450 [1.276, 4.702] 0.0072	0.154 [0.046, 0.262] 0.0072	
Duration of Diabetes							0.7477
<=10 years	5/33 (15.15)	TZP_ALL	8/31 (25.81)	1.703 [0.624, 4.649] 0.3593	1.948 [0.560, 6.772] 0.3593	0.107 [-0.090, 0.303] 0.3593	
>10 years	13/91 (14.29)	TZP_ALL	29/101 (28.71)	2.010 [1.115, 3.625] 0.0224	2.417 [1.166, 5.007] 0.0224	0.144 [0.030, 0.258] 0.0224	
Geographic Region 2							0.9217
Europe	11/60 (18.33)	TZP_ALL	24/74 (32.43)	1.769 [0.945, 3.312] 0.0767	2.138 [0.946, 4.831] 0.0767	0.141 [-0.004, 0.286] 0.0767	
Latin America	7/54 (12.96)	TZP_ALL	11/44 (25.00)	1.929 [0.816, 4.557] 0.1891	2.238 [0.786, 6.376] 0.1891	0.120 [-0.036, 0.277] 0.1891	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 14:22 01AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	0/10 (0.00)	TZP_ALL	2/14 (14.29)	3.621 [0.193, 67.851] 0.4928	4.200 [0.181, 97.548] 0.4928	0.143 [-0.040, 0.326] 0.4928	
Insulin Optimization							0.7326
No (Group 1A)	2/23 (8.70)	TZP_ALL	4/26 (15.38)	1.769 [0.356, 8.780] 0.6707	1.909 [0.316, 11.545] 0.6707	0.067 [-0.113, 0.247] 0.6707	
Yes (Group 1B/2)	16/101 (15.84)	TZP_ALL	33/106 (31.13)	1.965 [1.155, 3.343] 0.0137	2.402 [1.224, 4.712] 0.0137	0.153 [0.040, 0.266] 0.0137	
OECD Countries							0.6407
Non-OECD	10/76 (13.16)	TZP_ALL	22/78 (28.21)	2.144 [1.089, 4.220] 0.0284	2.593 [1.133, 5.934] 0.0284	0.150 [0.025, 0.276] 0.0284	
OECD	8/48 (16.67)	TZP_ALL	15/54 (27.78)	1.667 [0.776, 3.581] 0.2368	1.923 [0.733, 5.047] 0.2368	0.111 [-0.048, 0.270] 0.2368	
Pooled Age Group 1							0.5331



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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 14:22 01AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	9/59 (15.25)	TZP_ALL	18/71 (25.35)	1.662 [0.807, 3.421] 0.1949	1.887 [0.776, 4.588] 0.1949	0.101 [-0.036, 0.238] 0.1949	
>=65 Years	9/65 (13.85)	TZP_ALL	19/61 (31.15)	2.250 [1.104, 4.585] 0.0309	2.815 [1.158, 6.843] 0.0309	0.173 [0.030, 0.316] 0.0309	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7235
N	13/83 (15.66)	TZP_ALL	25/89 (28.09)	1.793 [0.984, 3.267] 0.0655	2.103 [0.993, 4.457] 0.0655	0.124 [0.002, 0.246] 0.0655	
Y	5/41 (12.20)	TZP_ALL	12/43 (27.91)	2.288 [0.884, 5.926] 0.1035	2.787 [0.884, 8.789] 0.1035	0.157 [-0.010, 0.324] 0.1035	
Sex							0.3477
Female	11/59 (18.64)	TZP_ALL	20/71 (28.17)	1.511 [0.789, 2.893] 0.2222	1.711 [0.743, 3.943] 0.2222	0.095 [-0.049, 0.240] 0.2222	
Male	7/65 (10.77)	TZP_ALL	17/61 (27.87)	2.588 [1.154, 5.805] 0.0221	3.201 [1.222, 8.390] 0.0221	0.171 [0.036, 0.306] 0.0221	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 15:17 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 9.7 points							
Overall	10/124 (8.06)	TZP_ALL	14/132 (10.61)	1.315 [0.607, 2.851] 0.5262	1.353 [0.577, 3.169] 0.5262	0.025 [-0.046, 0.097] 0.5262	
Baseline BMI Group 2							0.8805
<30 kg/m2	4/48 (8.33)	TZP_ALL	3/33 (9.09)	1.091 [0.261, 4.558] >.9999	1.100 [0.229, 5.273] >.9999	0.008 [-0.118, 0.133] >.9999	
>=30 to <35 kg/m2	4/46 (8.70)	TZP_ALL	5/52 (9.62)	1.106 [0.316, 3.873] >.9999	1.117 [0.281, 4.436] >.9999	0.009 [-0.105, 0.123] >.9999	
>=35 kg/m2	2/30 (6.67)	TZP_ALL	6/47 (12.77)	1.915 [0.413, 8.873] 0.4717	2.049 [0.385, 10.893] 0.4717	0.061 [-0.070, 0.192] 0.4717	
Baseline BMI Group 3							0.8914
<40 kg/m2	9/116 (7.76)	TZP_ALL	10/112 (8.93)	1.151 [0.486, 2.726] 0.8135	1.166 [0.455, 2.985] 0.8135	0.012 [-0.060, 0.084] 0.8135	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 15:17 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/8 (12.50)	TZP_ALL	4/20 (20.00)	1.600 [0.210, 12.209] >.9999	1.750 [0.164, 18.617] >.9999	0.075 [-0.214, 0.364] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9670
<=8.5%	5/61 (8.20)	TZP_ALL	7/66 (10.61)	1.294 [0.433, 3.862] 0.7654	1.329 [0.398, 4.432] 0.7654	0.024 [-0.077, 0.125] 0.7654	
>8.5%	5/63 (7.94)	TZP_ALL	7/66 (10.61)	1.336 [0.447, 3.993] 0.7640	1.376 [0.413, 4.585] 0.7640	0.027 [-0.073, 0.127] 0.7640	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8357
No	1/18 (5.56)	TZP_ALL	3/28 (10.71)	1.929 [0.217, 17.135] >.9999	2.040 [0.195, 21.295] >.9999	0.052 [-0.104, 0.208] >.9999	
Yes	9/106 (8.49)	TZP_ALL	11/104 (10.58)	1.246 [0.539, 2.881] 0.6450	1.275 [0.505, 3.217] 0.6450	0.021 [-0.059, 0.100] 0.6450	
Baseline eGFR Group 1							0.7421

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 15:17 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	0/13 (0.00)	TZP_ALL	1/18 (5.56)	2.189 [0.096, 49.715] >.9999	2.314 [0.087, 61.406] >.9999	0.056 [-0.050, 0.161]	
>=60 mL/min/1.73m2	10/111 (9.01)	TZP_ALL	13/114 (11.40)	1.266 [0.579, 2.766] 0.6614	1.300 [0.545, 3.101] 0.6614	0.024 [-0.055, 0.103] 0.6614	
Duration of Diabetes							0.7595
<=10 years	3/33 (9.09)	TZP_ALL	3/31 (9.68)	1.065 [0.232, 4.884] >.9999	1.071 [0.199, 5.755] >.9999	0.006 [-0.137, 0.149] >.9999	
>10 years	7/91 (7.69)	TZP_ALL	11/101 (10.89)	1.416 [0.573, 3.497] 0.4706	1.467 [0.543, 3.960] 0.4706	0.032 [-0.050, 0.114] 0.4706	
Geographic Region 2							0.9302
Europe	7/60 (11.67)	TZP_ALL	10/74 (13.51)	1.158 [0.469, 2.860] 0.7996	1.183 [0.421, 3.321] 0.7996	0.018 [-0.094, 0.131] 0.7996	
Latin America	3/54 (5.56)	TZP_ALL	3/44 (6.82)	1.227 [0.260, 5.782] >.9999	1.244 [0.238, 6.492] >.9999	0.013 [-0.084, 0.109] >.9999	

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 15:17 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	0/10 (0.00)	TZP_ALL	1/14 (7.14)	2.172 [0.098, 48.247] >.9999	2.333 [0.086, 63.304] >.9999	0.071 [-0.063, 0.206] >.9999	
Insulin Optimization							0.7191
No (Group 1A)	1/23 (4.35)	TZP_ALL	1/26 (3.85)	0.885 [0.059, 13.354] >.9999	0.880 [0.052, 14.918] >.9999	-0.005 [-0.116, 0.106] >.9999	
Yes (Group 1B/2)	9/101 (8.91)	TZP_ALL	13/106 (12.26)	1.376 [0.615, 3.078] 0.5026	1.429 [0.582, 3.506] 0.5026	0.034 [-0.050, 0.117] 0.5026	
OECD Countries							0.7995
Non-OECD	5/76 (6.58)	TZP_ALL	6/78 (7.69)	1.169 [0.372, 3.671] >.9999	1.183 [0.345, 4.054] >.9999	0.011 [-0.070, 0.092] >.9999	
OECD	5/48 (10.42)	TZP_ALL	8/54 (14.81)	1.422 [0.499, 4.054] 0.5643	1.496 [0.454, 4.927] 0.5643	0.044 [-0.084, 0.172] 0.5643	
Pooled Age Group 1							0.9432

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

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 15:17 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	6/59 (10.17)	TZP_ALL	9/71 (12.68)	1.246 [0.471, 3.300] 0.7853	1.282 [0.428, 3.837] 0.7853	0.025 [-0.084, 0.134] 0.7853	
>=65 Years	4/65 (6.15)	TZP_ALL	5/61 (8.20)	1.332 [0.375, 4.731] 0.7382	1.362 [0.348, 5.326] 0.7382	0.020 [-0.070, 0.111] 0.7382	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7624
N	5/83 (6.02)	TZP_ALL	8/89 (8.99)	1.492 [0.508, 4.379] 0.5690	1.541 [0.483, 4.914] 0.5690	0.030 [-0.049, 0.108] 0.5690	
Y	5/41 (12.20)	TZP_ALL	6/43 (13.95)	1.144 [0.378, 3.462] >.9999	1.168 [0.327, 4.168] >.9999	0.018 [-0.126, 0.162] >.9999	
Sex							0.4268
Female	6/59 (10.17)	TZP_ALL	7/71 (9.86)	0.969 [0.345, 2.727] >.9999	0.966 [0.306, 3.050] >.9999	-0.003 [-0.107, 0.101] >.9999	
Male	4/65 (6.15)	TZP_ALL	7/61 (11.48)	1.865 [0.574, 6.055] 0.3536	1.977 [0.549, 7.124] 0.3536	0.053 [-0.046, 0.152] 0.3536	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF). History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-H.4.7: Jegliche unerwünschte Ereignisse**

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 17:12 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs ADVERSE EVENTS							
Overall	76/124 (61.29)	TZP_ALL	92/133 (69.17)	1.129 [0.943, 1.351] 0.1924	1.417 [0.846, 2.374] 0.1924	0.079 [-0.037, 0.195] 0.1924	
Baseline BMI Group 2							0.8620
<30 kg/m2	33/48 (68.75)	TZP_ALL	25/33 (75.76)	1.102 [0.840, 1.445] 0.6178	1.420 [0.521, 3.873] 0.6178	0.070 [-0.126, 0.266] 0.6178	
>=30 to <35 kg/m2	23/46 (50.00)	TZP_ALL	33/52 (63.46)	1.269 [0.890, 1.810] 0.2214	1.737 [0.774, 3.896] 0.2214	0.135 [-0.060, 0.330] 0.2214	
>=35 kg/m2	20/30 (66.67)	TZP_ALL	34/48 (70.83)	1.063 [0.778, 1.451] 0.8022	1.214 [0.455, 3.241] 0.8022	0.042 [-0.170, 0.254] 0.8022	
Baseline BMI Group 3							0.4118
<40 kg/m2	70/116 (60.34)	TZP_ALL	79/113 (69.91)	1.159 [0.957, 1.402] 0.1655	1.527 [0.883, 2.640] 0.1655	0.096 [-0.027, 0.218] 0.1655	

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

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

Page 2 of 5

17:12 06JUN2023

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	6/8 (75.00)	TZP_ALL	13/20 (65.00)	0.867 [0.519, 1.448] >.9999	0.619 [0.098, 3.919] >.9999	-0.100 [-0.466, 0.266] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0410
<=8.5%	37/61 (60.66)	TZP_ALL	53/66 (80.30)	1.324 [1.047, 1.674] 0.0191	2.644 [1.194, 5.855] 0.0191	0.196 [0.041, 0.352] 0.0191	
>8.5%	39/63 (61.90)	TZP_ALL	39/67 (58.21)	0.940 [0.710, 1.245] 0.7219	0.857 [0.424, 1.731] 0.7219	-0.037 [-0.205, 0.131] 0.7219	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0736
No	14/18 (77.78)	TZP_ALL	17/28 (60.71)	0.781 [0.530, 1.149] 0.3364	0.442 [0.115, 1.695] 0.3364	-0.171 [-0.434, 0.093] 0.3364	
Yes	62/106 (58.49)	TZP_ALL	75/105 (71.43)	1.221 [0.999, 1.493] 0.0607	1.774 [1.000, 3.147] 0.0607	0.129 [0.002, 0.257] 0.0607	
Baseline eGFR Group 1							0.6883

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

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 17:12 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	8/13 (61.54)	TZP_ALL	12/19 (63.16)	1.026 [0.592, 1.779] >.9999	1.071 [0.250, 4.591] >.9999	0.016 [-0.326, 0.358] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	68/111 (61.26)	TZP_ALL	80/114 (70.18)	1.146 [0.947, 1.386] 0.1636	1.488 [0.855, 2.589] 0.1636	0.089 [-0.034, 0.213] 0.1636	
Duration of Diabetes							0.1493
<=10 years	24/33 (72.73)	TZP_ALL	21/32 (65.63)	0.902 [0.651, 1.251] 0.5977	0.716 [0.249, 2.062] 0.5977	-0.071 [-0.295, 0.153] 0.5977	
>10 years	52/91 (57.14)	TZP_ALL	71/101 (70.30)	1.230 [0.989, 1.531] 0.0709	1.775 [0.979, 3.219] 0.0709	0.132 [-0.004, 0.267] 0.0709	
Geographic Region 2							0.7442
Europe	31/60 (51.67)	TZP_ALL	48/75 (64.00)	1.239 [0.920, 1.668] 0.1632	1.663 [0.833, 3.322] 0.1632	0.123 [-0.043, 0.290] 0.1632	
Latin America	38/54 (70.37)	TZP_ALL	35/44 (79.55)	1.130 [0.899, 1.421] 0.3561	1.637 [0.642, 4.179] 0.3561	0.092 [-0.079, 0.262] 0.3561	

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

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 17:12 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	7/10 (70.00)	TZP_ALL	9/14 (64.29)	0.918 [0.523, 1.613] >.9999	0.771 [0.136, 4.391] >.9999	-0.057 [-0.436, 0.322] >.9999	
Insulin Optimization							0.0270
No (Group 1A)	8/23 (34.78)	TZP_ALL	19/26 (73.08)	2.101 [1.146, 3.852] 0.0102	5.089 [1.503, 17.230] 0.0102	0.383 [0.124, 0.642] 0.0102	
Yes (Group 1B/2)	68/101 (67.33)	TZP_ALL	73/107 (68.22)	1.013 [0.840, 1.222] >.9999	1.042 [0.582, 1.864] >.9999	0.009 [-0.118, 0.136] >.9999	
OECD Countries							0.4798
Non-OECD	50/76 (65.79)	TZP_ALL	60/78 (76.92)	1.169 [0.955, 1.432] 0.1543	1.733 [0.853, 3.520] 0.1543	0.111 [-0.031, 0.253] 0.1543	
OECD	26/48 (54.17)	TZP_ALL	32/55 (58.18)	1.074 [0.762, 1.514] 0.6957	1.177 [0.539, 2.570] 0.6957	0.040 [-0.152, 0.232] 0.6957	
Pooled Age Group 1							0.0393

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

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 17:12 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	39/59 (66.10)	TZP_ALL	44/71 (61.97)	0.938 [0.724, 1.214] 0.7147	0.836 [0.406, 1.719] 0.7147	-0.041 [-0.207, 0.124] 0.7147	
>=65 Years	37/65 (56.92)	TZP_ALL	48/62 (77.42)	1.360 [1.059, 1.747] 0.0154	2.595 [1.199, 5.613] 0.0154	0.205 [0.046, 0.364] 0.0154	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.2045
N	47/83 (56.63)	TZP_ALL	63/90 (70.00)	1.236 [0.980, 1.559] 0.0823	1.787 [0.956, 3.342] 0.0823	0.134 [-0.009, 0.276] 0.0823	
Y	29/41 (70.73)	TZP_ALL	29/43 (67.44)	0.953 [0.716, 1.269] 0.8157	0.857 [0.339, 2.166] 0.8157	-0.033 [-0.230, 0.165] 0.8157	
Sex							0.9218
Female	36/59 (61.02)	TZP_ALL	50/72 (69.44)	1.138 [0.882, 1.469] 0.3575	1.452 [0.703, 2.997] 0.3575	0.084 [-0.079, 0.248] 0.3575	
Male	40/65 (61.54)	TZP_ALL	42/61 (68.85)	1.119 [0.866, 1.445] 0.4560	1.382 [0.661, 2.887] 0.4560	0.073 [-0.093, 0.239] 0.4560	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_teae\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_teae\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 17:14 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity SEVERE							
Overall	12/124 (9.68)	TZP_ALL	11/133 (8.27)	0.855 [0.391, 1.866] 0.8275	0.842 [0.357, 1.984] 0.8275	-0.014 [-0.084, 0.056] 0.8275	
Baseline BMI Group 2							0.1261
<30 kg/m2	6/48 (12.50)	TZP_ALL	2/33 (6.06)	0.485 [0.104, 2.256] 0.4620	0.452 [0.085, 2.390] 0.4620	-0.064 [-0.188, 0.060] 0.4620	
>=30 to <35 kg/m2	3/46 (6.52)	TZP_ALL	8/52 (15.38)	2.359 [0.665, 8.368] 0.2095	2.606 [0.648, 10.483] 0.2095	0.089 [-0.033, 0.210] 0.2095	
>=35 kg/m2	3/30 (10.00)	TZP_ALL	1/48 (2.08)	0.208 [0.023, 1.912] 0.2922	0.191 [0.019, 1.933] 0.2922	-0.079 [-0.194, 0.036] 0.2922	
Baseline BMI Group 3							0.0942
<40 kg/m2	10/116 (8.62)	TZP_ALL	11/113 (9.73)	1.129 [0.499, 2.554] 0.8218	1.143 [0.465, 2.807] 0.8218	0.011 [-0.064, 0.086] 0.8218	

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

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 17:14 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/8 (25.00)	TZP_ALL	0/20 (0.00)	0.083 [0.004, 1.552] 0.0741	0.063 [0.003, 1.498] 0.0741	-0.250 [-0.550, 0.050] 0.0741	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8219
<=8.5%	7/61 (11.48)	TZP_ALL	7/66 (10.61)	0.924 [0.344, 2.483] >.9999	0.915 [0.301, 2.779] >.9999	-0.009 [-0.118, 0.100] >.9999	
>8.5%	5/63 (7.94)	TZP_ALL	4/67 (5.97)	0.752 [0.211, 2.676] 0.7387	0.737 [0.189, 2.876] 0.7387	-0.020 [-0.107, 0.068] 0.7387	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3424
No	2/18 (11.11)	TZP_ALL	5/28 (17.86)	1.607 [0.348, 7.416] 0.6879	1.739 [0.299, 10.104] 0.6879	0.067 [-0.136, 0.270] 0.6879	
Yes	10/106 (9.43)	TZP_ALL	6/105 (5.71)	0.606 [0.228, 1.607] 0.4364	0.582 [0.204, 1.663] 0.4364	-0.037 [-0.108, 0.034] 0.4364	
Baseline eGFR Group 1							0.7353



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

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 17:14 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)		RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/13 (7.69)	TZP_ALL	2/19 (10.53)	1.368 [0.138, 13.573] >.9999	1.412 [0.115, 17.400] >.9999	0.028 [-0.172, 0.228] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	11/111 (9.91)	TZP_ALL	9/114 (7.89)	0.797 [0.343, 1.848] 0.6450	0.779 [0.310, 1.960] 0.6450	-0.020 [-0.095, 0.054] 0.6450	
Duration of Diabetes							0.7521
<=10 years	4/33 (12.12)	TZP_ALL	4/32 (12.50)	1.031 [0.282, 3.776] >.9999	1.036 [0.236, 4.550] >.9999	0.004 [-0.156, 0.164] >.9999	
>10 years	8/91 (8.79)	TZP_ALL	7/101 (6.93)	0.788 [0.298, 2.088] 0.7889	0.773 [0.269, 2.222] 0.7889	-0.019 [-0.095, 0.058] 0.7889	
Geographic Region 2							0.7415
Europe	5/60 (8.33)	TZP_ALL	4/75 (5.33)	0.640 [0.180, 2.279] 0.5103	0.620 [0.159, 2.417] 0.5103	-0.030 [-0.116, 0.056] 0.5103	
Latin America	5/54 (9.26)	TZP_ALL	5/44 (11.36)	1.227 [0.379, 3.970] 0.7497	1.256 [0.339, 4.652] 0.7497	0.021 [-0.100, 0.143] 0.7497	

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

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 17:14 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/10 (20.00)	TZP_ALL	2/14 (14.29)	0.714 [0.120, 4.253] >.9999	0.667 [0.077, 5.749] >.9999	-0.057 [-0.365, 0.251] >.9999	
Insulin Optimization							0.5555
No (Group 1A)	1/23 (4.35)	TZP_ALL	2/26 (7.69)	1.769 [0.171, 18.256] >.9999	1.833 [0.155, 21.657] >.9999	0.033 [-0.099, 0.165] >.9999	
Yes (Group 1B/2)	11/101 (10.89)	TZP_ALL	9/107 (8.41)	0.772 [0.334, 1.785] 0.6404	0.751 [0.298, 1.897] 0.6404	-0.025 [-0.105, 0.056] 0.6404	
OECD Countries							0.9661
Non-OECD	7/76 (9.21)	TZP_ALL	6/78 (7.69)	0.835 [0.294, 2.372] 0.7791	0.821 [0.263, 2.567] 0.7791	-0.015 [-0.103, 0.073] 0.7791	
OECD	5/48 (10.42)	TZP_ALL	5/55 (9.09)	0.873 [0.269, 2.833] >.9999	0.860 [0.233, 3.171] >.9999	-0.013 [-0.128, 0.102] >.9999	
Pooled Age Group 1							0.9042

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

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 17:14 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	4/59 (6.78)	TZP_ALL	4/71 (5.63)	0.831 [0.217, 3.181] >.9999	0.821 [0.196, 3.434] >.9999	-0.011 [-0.095, 0.072] >.9999	
>=65 Years	8/65 (12.31)	TZP_ALL	7/62 (11.29)	0.917 [0.354, 2.379] >.9999	0.907 [0.308, 2.670] >.9999	-0.010 [-0.122, 0.102] >.9999	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.2861
N	6/83 (7.23)	TZP_ALL	8/90 (8.89)	1.230 [0.445, 3.395] 0.7842	1.252 [0.415, 3.774] 0.7842	0.017 [-0.064, 0.098] 0.7842	
Y	6/41 (14.63)	TZP_ALL	3/43 (6.98)	0.477 [0.128, 1.781] 0.3074	0.438 [0.102, 1.881] 0.3074	-0.077 [-0.209, 0.056] 0.3074	
Sex							0.4863
Female	4/59 (6.78)	TZP_ALL	6/72 (8.33)	1.229 [0.364, 4.153] >.9999	1.250 [0.336, 4.655] >.9999	0.016 [-0.075, 0.106] >.9999	
Male	8/65 (12.31)	TZP_ALL	5/61 (8.20)	0.666 [0.230, 1.925] 0.5625	0.636 [0.196, 2.063] 0.5625	-0.041 [-0.147, 0.064] 0.5625	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sev\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sev\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 17:15 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAE ADVERSE EVENTS							
Overall	18/124 (14.52)	TZP_ALL	16/133 (12.03)	0.829 [0.443, 1.552] 0.5849	0.805 [0.391, 1.659] 0.5849	-0.025 [-0.108, 0.058] 0.5849	
Baseline BMI Group 2							0.1078
<30 kg/m2	11/48 (22.92)	TZP_ALL	4/33 (12.12)	0.529 [0.184, 1.519] 0.2578	0.464 [0.134, 1.609] 0.2578	-0.108 [-0.271, 0.055] 0.2578	
>=30 to <35 kg/m2	3/46 (6.52)	TZP_ALL	9/52 (17.31)	2.654 [0.764, 9.216] 0.1301	3.000 [0.760, 11.845] 0.1301	0.108 [-0.017, 0.233] 0.1301	
>=35 kg/m2	4/30 (13.33)	TZP_ALL	3/48 (6.25)	0.469 [0.113, 1.950] 0.4190	0.433 [0.090, 2.089] 0.4190	-0.071 [-0.210, 0.069] 0.4190	
Baseline BMI Group 3							0.2043
<40 kg/m2	16/116 (13.79)	TZP_ALL	15/113 (13.27)	0.962 [0.500, 1.853] >.9999	0.957 [0.449, 2.040] >.9999	-0.005 [-0.094, 0.083] >.9999	

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

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 17:15 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/8 (25.00)	TZP_ALL	1/20 (5.00)	0.200 [0.021, 1.909] 0.1880	0.158 [0.012, 2.063] 0.1880	-0.200 [-0.515, 0.115] 0.1880	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7309
<=8.5%	9/61 (14.75)	TZP_ALL	9/66 (13.64)	0.924 [0.393, 2.175] >.9999	0.912 [0.336, 2.474] >.9999	-0.011 [-0.133, 0.110] >.9999	
>8.5%	9/63 (14.29)	TZP_ALL	7/67 (10.45)	0.731 [0.290, 1.846] 0.5974	0.700 [0.244, 2.008] 0.5974	-0.038 [-0.152, 0.075] 0.5974	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8969
No	6/18 (33.33)	TZP_ALL	7/28 (25.00)	0.750 [0.300, 1.874] 0.7383	0.667 [0.182, 2.448] 0.7383	-0.083 [-0.354, 0.187] 0.7383	
Yes	12/106 (11.32)	TZP_ALL	9/105 (8.57)	0.757 [0.333, 1.721] 0.6466	0.734 [0.296, 1.824] 0.6466	-0.027 [-0.108, 0.053] 0.6466	
Baseline eGFR Group 1							0.4334

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

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 17:15 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/13 (7.69)	TZP_ALL	3/19 (15.79)	2.053 [0.239, 17.629] 0.6291	2.250 [0.207, 24.402] 0.6291	0.081 [-0.138, 0.300] 0.6291	
>=60 mL/min/1.73m2	17/111 (15.32)	TZP_ALL	13/114 (11.40)	0.745 [0.380, 1.460] 0.4362	0.712 [0.328, 1.545] 0.4362	-0.039 [-0.128, 0.050] 0.4362	
Duration of Diabetes							0.6969
<=10 years	4/33 (12.12)	TZP_ALL	4/32 (12.50)	1.031 [0.282, 3.776] >.9999	1.036 [0.236, 4.550] >.9999	0.004 [-0.156, 0.164] >.9999	
>10 years	14/91 (15.38)	TZP_ALL	12/101 (11.88)	0.772 [0.377, 1.582] 0.5304	0.742 [0.324, 1.699] 0.5304	-0.035 [-0.132, 0.062] 0.5304	
Geographic Region 2							0.9006
Europe	7/60 (11.67)	TZP_ALL	8/75 (10.67)	0.914 [0.352, 2.378] >.9999	0.904 [0.308, 2.653] >.9999	-0.010 [-0.117, 0.097] >.9999	
Latin America	9/54 (16.67)	TZP_ALL	5/44 (11.36)	0.682 [0.246, 1.887] 0.5669	0.641 [0.198, 2.074] 0.5669	-0.053 [-0.190, 0.084] 0.5669	

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

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 17:15 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/10 (20.00)	TZP_ALL	3/14 (21.43)	1.071 [0.217, 5.278] >.9999	1.091 [0.147, 8.123] >.9999	0.014 [-0.314, 0.342] >.9999	
Insulin Optimization							0.1410
No (Group 1A)	0/23 (0.00)	TZP_ALL	3/26 (11.54)	6.208 [0.338, 114.028] 0.2372	7.000 [0.342, 143.131] 0.2372	0.115 [-0.007, 0.238] 0.2372	
Yes (Group 1B/2)	18/101 (17.82)	TZP_ALL	13/107 (12.15)	0.682 [0.353, 1.318] 0.3303	0.638 [0.295, 1.380] 0.3303	-0.057 [-0.154, 0.040] 0.3303	
OECD Countries							0.1164
Non-OECD	12/76 (15.79)	TZP_ALL	6/78 (7.69)	0.487 [0.193, 1.232] 0.1378	0.444 [0.158, 1.253] 0.1378	-0.081 [-0.182, 0.020] 0.1378	
OECD	6/48 (12.50)	TZP_ALL	10/55 (18.18)	1.455 [0.571, 3.706] 0.5869	1.556 [0.520, 4.654] 0.5869	0.057 [-0.082, 0.195] 0.5869	
Pooled Age Group 1							0.3007



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

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 17:15 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	5/59 (8.47)	TZP_ALL	8/71 (11.27)	1.330 [0.459, 3.848] 0.7709	1.371 [0.424, 4.441] 0.7709	0.028 [-0.074, 0.130] 0.7709	
>=65 Years	13/65 (20.00)	TZP_ALL	8/62 (12.90)	0.645 [0.287, 1.449] 0.3430	0.593 [0.227, 1.547] 0.3430	-0.071 [-0.199, 0.057] 0.3430	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0606
N	9/83 (10.84)	TZP_ALL	13/90 (14.44)	1.332 [0.601, 2.952] 0.5032	1.388 [0.560, 3.441] 0.5032	0.036 [-0.063, 0.135] 0.5032	
Y	9/41 (21.95)	TZP_ALL	3/43 (6.98)	0.318 [0.092, 1.092] 0.0646	0.267 [0.067, 1.067] 0.0646	-0.150 [-0.298, -0.002] 0.0646	
Sex							0.4335
Female	9/59 (15.25)	TZP_ALL	7/72 (9.72)	0.637 [0.253, 1.609] 0.4240	0.598 [0.208, 1.717] 0.4240	-0.055 [-0.170, 0.059] 0.4240	
Male	9/65 (13.85)	TZP_ALL	9/61 (14.75)	1.066 [0.453, 2.506] >.9999	1.077 [0.397, 2.922] >.9999	0.009 [-0.113, 0.131] >.9999	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sae\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sae\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization

Page 1 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

14:29 01AUG2023

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD AEs leading to hospitalization ADVERSE EVENTS							
Overall	13/124 (10.48)	TZP_ALL	16/133 (12.03)	1.147 [0.576, 2.287] 0.8440	1.168 [0.537, 2.538] 0.8440	0.015 [-0.062, 0.093] 0.8440	
Baseline BMI Group 2							0.1502
<30 kg/m2	8/48 (16.67)	TZP_ALL	4/33 (12.12)	0.727 [0.238, 2.219] 0.7529	0.690 [0.189, 2.510] 0.7529	-0.045 [-0.199, 0.108] 0.7529	
>=30 to <35 kg/m2	2/46 (4.35)	TZP_ALL	9/52 (17.31)	3.981 [0.906, 17.486] 0.0561	4.605 [0.940, 22.552] 0.0561	0.130 [0.011, 0.248] 0.0561	
>=35 kg/m2	3/30 (10.00)	TZP_ALL	3/48 (6.25)	0.625 [0.135, 2.898] 0.6705	0.600 [0.113, 3.187] 0.6705	-0.038 [-0.165, 0.090] 0.6705	
Baseline BMI Group 3							0.3620
<40 kg/m2	12/116 (10.34)	TZP_ALL	15/113 (13.27)	1.283 [0.629, 2.619] 0.5428	1.327 [0.591, 2.975] 0.5428	0.029 [-0.054, 0.113] 0.5428	

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

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5

14:29 01AUG2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/8 (12.50)	TZP_ALL	1/20 (5.00)	0.400 [0.028, 5.649] 0.4974	0.368 [0.020, 6.723] 0.4974	-0.075 [-0.323, 0.173] 0.4974	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8166
<=8.5%	7/61 (11.48)	TZP_ALL	8/66 (12.12)	1.056 [0.407, 2.739] >.9999	1.064 [0.361, 3.133] >.9999	0.006 [-0.106, 0.119] >.9999	
>8.5%	6/63 (9.52)	TZP_ALL	8/67 (11.94)	1.254 [0.461, 3.412] 0.7799	1.288 [0.421, 3.945] 0.7799	0.024 [-0.082, 0.130] 0.7799	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7320
No	5/18 (27.78)	TZP_ALL	7/28 (25.00)	0.900 [0.337, 2.405] >.9999	0.867 [0.227, 3.310] >.9999	-0.028 [-0.290, 0.234] >.9999	
Yes	8/106 (7.55)	TZP_ALL	9/105 (8.57)	1.136 [0.456, 2.831] 0.8061	1.148 [0.425, 3.100] 0.8061	0.010 [-0.063, 0.084] 0.8061	
Baseline eGFR Group 1							0.8233

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

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization

Page 3 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

14:29 01AUG2023

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

PDFM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)		RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	2/13 (15.38)	TZP_ALL	4/19 (21.05)	1.368 [0.292, 6.408] >.9999	1.467 [0.227, 9.490] >.9999	0.057 [-0.212, 0.325] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	11/111 (9.91)	TZP_ALL	12/114 (10.53)	1.062 [0.489, 2.306] >.9999	1.070 [0.451, 2.536] >.9999	0.006 [-0.073, 0.085] >.9999	
Duration of Diabetes							0.8538
<=10 years	4/33 (12.12)	TZP_ALL	4/32 (12.50)	1.031 [0.282, 3.776] >.9999	1.036 [0.236, 4.550] >.9999	0.004 [-0.156, 0.164] >.9999	
>10 years	9/91 (9.89)	TZP_ALL	12/101 (11.88)	1.201 [0.531, 2.718] 0.8176	1.228 [0.492, 3.067] 0.8176	0.020 [-0.068, 0.108] 0.8176	
Geographic Region 2							0.9763
Europe	6/60 (10.00)	TZP_ALL	8/75 (10.67)	1.067 [0.391, 2.907] >.9999	1.075 [0.351, 3.285] >.9999	0.007 [-0.096, 0.110] >.9999	
Latin America	5/54 (9.26)	TZP_ALL	5/44 (11.36)	1.227 [0.379, 3.970] 0.7497	1.256 [0.339, 4.652] 0.7497	0.021 [-0.100, 0.143] 0.7497	

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

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization

Page 4 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

14:29 01AUG2023

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

PDFM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/10 (20.00)	TZP_ALL	3/14 (21.43)	1.071 [0.217, 5.278] >.9999	1.091 [0.147, 8.123] >.9999	0.014 [-0.314, 0.342] >.9999	
Insulin Optimization							0.2160
No (Group 1A)	0/23 (0.00)	TZP_ALL	3/26 (11.54)	6.208 [0.338, 114.028] 0.2372	7.000 [0.342, 143.131] 0.2372	0.115 [-0.007, 0.238] 0.2372	
Yes (Group 1B/2)	13/101 (12.87)	TZP_ALL	13/107 (12.15)	0.944 [0.460, 1.937] >.9999	0.936 [0.412, 2.130] >.9999	-0.007 [-0.097, 0.083] >.9999	
OECD Countries							0.2438
Non-OECD	8/76 (10.53)	TZP_ALL	6/78 (7.69)	0.731 [0.266, 2.007] 0.5859	0.708 [0.234, 2.148] 0.5859	-0.028 [-0.119, 0.063] 0.5859	
OECD	5/48 (10.42)	TZP_ALL	10/55 (18.18)	1.745 [0.641, 4.751] 0.4018	1.911 [0.604, 6.048] 0.4018	0.078 [-0.056, 0.211] 0.4018	
Pooled Age Group 1							0.4720

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

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization

Page 5 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

14:29 01AUG2023

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

PDFM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	4/59 (6.78)	TZP_ALL	8/71 (11.27)	1.662 [0.527, 5.246] 0.5451	1.746 [0.498, 6.116] 0.5451	0.045 [-0.053, 0.142] 0.5451	
>=65 Years	9/65 (13.85)	TZP_ALL	8/62 (12.90)	0.932 [0.384, 2.261] >.9999	0.922 [0.331, 2.564] >.9999	-0.009 [-0.128, 0.109] >.9999	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0550
N	7/83 (8.43)	TZP_ALL	14/90 (15.56)	1.844 [0.783, 4.345] 0.1694	2.000 [0.765, 5.231] 0.1694	0.071 [-0.025, 0.167] 0.1694	
Y	6/41 (14.63)	TZP_ALL	2/43 (4.65)	0.318 [0.068, 1.486] 0.1511	0.285 [0.054, 1.501] 0.1511	-0.100 [-0.225, 0.025] 0.1511	
Sex							0.3853
Female	6/59 (10.17)	TZP_ALL	6/72 (8.33)	0.819 [0.279, 2.408] 0.7675	0.803 [0.245, 2.634] 0.7675	-0.018 [-0.118, 0.082] 0.7675	
Male	7/65 (10.77)	TZP_ALL	10/61 (16.39)	1.522 [0.619, 3.746] 0.4376	1.625 [0.576, 4.581] 0.4376	0.056 [-0.063, 0.176] 0.4376	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_hosp\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_hosp\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-H.4.8: UE von besonderem Interesse**

**Anhang 4-H.4.8.1: Schwere Hypoglykämien**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.2: Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

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

**Anhang 4-H.4.8.3: Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL**

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 15:16 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	55/124 (44.35)	TZP_ALL	11/133 (8.27)	0.186 [0.102, 0.340] <.0001	0.113 [0.056, 0.230] <.0001	-0.361 [-0.460, -0.262] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.6618
<30 kg/m2	23/48 (47.92)	TZP_ALL	3/33 (9.09)	0.190 [0.062, 0.581] 0.0002	0.109 [0.029, 0.405] 0.0002	-0.388 [-0.560, -0.216] 0.0002	
>=30 to <35 kg/m2	20/46 (43.48)	TZP_ALL	6/52 (11.54)	0.265 [0.117, 0.603] 0.0005	0.170 [0.060, 0.476] 0.0005	-0.319 [-0.487, -0.152] 0.0005	
>=35 kg/m2	12/30 (40.00)	TZP_ALL	2/48 (4.17)	0.104 [0.025, 0.433] 0.0001	0.065 [0.013, 0.321] 0.0001	-0.358 [-0.543, -0.174] 0.0001	
Baseline BMI Group 3							0.2897
<40 kg/m2	51/116 (43.97)	TZP_ALL	11/113 (9.73)	0.221 [0.122, 0.403] <.0001	0.137 [0.067, 0.283] <.0001	-0.342 [-0.448, -0.237] <.0001	

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

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 15:16 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	4/8 (50.00)	TZP_ALL	0/20 (0.00)	0.046 [0.003, 0.765] 0.0034	0.024 [0.001, 0.539] 0.0034	-0.500 [-0.846, -0.154] 0.0034	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9649
<=8.5%	26/61 (42.62)	TZP_ALL	5/66 (7.58)	0.178 [0.073, 0.433] <.0001	0.110 [0.039, 0.313] <.0001	-0.350 [-0.490, -0.211] <.0001	
>8.5%	29/63 (46.03)	TZP_ALL	6/67 (8.96)	0.195 [0.087, 0.437] <.0001	0.115 [0.044, 0.305] <.0001	-0.371 [-0.512, -0.230] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7373
No	9/18 (50.00)	TZP_ALL	2/28 (7.14)	0.143 [0.035, 0.587] 0.0015	0.077 [0.014, 0.425] 0.0015	-0.429 [-0.678, -0.179] 0.0015	
Yes	46/106 (43.40)	TZP_ALL	9/105 (8.57)	0.198 [0.102, 0.383] <.0001	0.122 [0.056, 0.268] <.0001	-0.348 [-0.457, -0.240] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.4475

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

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 15:16 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	5/13 (38.46)	TZP_ALL	0/19 (0.00)	0.063 [0.004, 1.046] 0.0064	0.040 [0.002, 0.800] 0.0064	-0.385 [-0.649, -0.120] 0.0064	
>=60 mL/min/1.73m2	50/111 (45.05)	TZP_ALL	11/114 (9.65)	0.214 [0.118, 0.390] <.0001	0.130 [0.063, 0.269] <.0001	-0.354 [-0.461, -0.247] <.0001	
Duration of Diabetes							0.8569
<=10 years	18/33 (54.55)	TZP_ALL	4/32 (12.50)	0.229 [0.087, 0.603] 0.0005	0.119 [0.034, 0.416] 0.0005	-0.420 [-0.625, -0.216] 0.0005	
>10 years	37/91 (40.66)	TZP_ALL	7/101 (6.93)	0.170 [0.080, 0.363] <.0001	0.109 [0.045, 0.261] <.0001	-0.337 [-0.450, -0.225] <.0001	
Geographic Region 2							0.0821
Europe	16/60 (26.67)	TZP_ALL	6/75 (8.00)	0.300 [0.125, 0.719] 0.0046	0.239 [0.087, 0.658] 0.0046	-0.187 [-0.314, -0.059] 0.0046	
Latin America	37/54 (68.52)	TZP_ALL	4/44 (9.09)	0.133 [0.051, 0.344] <.0001	0.046 [0.014, 0.149] <.0001	-0.594 [-0.744, -0.444] <.0001	

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

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose &lt; 54 mg/dL, G-BA def)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

15:16 06JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/10 (20.00)	TZP_ALL	1/14 (7.14)	0.357 [0.037, 3.420] 0.5504	0.308 [0.024, 3.968] 0.5504	-0.129 [-0.411, 0.154] 0.5504	
Insulin Optimization							0.4472
No (Group 1A)	12/23 (52.17)	TZP_ALL	4/26 (15.38)	0.295 [0.110, 0.788] 0.0133	0.167 [0.043, 0.639] 0.0133	-0.368 [-0.615, -0.121] 0.0133	
Yes (Group 1B/2)	43/101 (42.57)	TZP_ALL	7/107 (6.54)	0.154 [0.073, 0.326] <.0001	0.094 [0.040, 0.224] <.0001	-0.360 [-0.468, -0.253] <.0001	
OECD Countries							0.4566
Non-OECD	39/76 (51.32)	TZP_ALL	7/78 (8.97)	0.175 [0.083, 0.367] <.0001	0.094 [0.038, 0.229] <.0001	-0.423 [-0.552, -0.294] <.0001	
OECD	16/48 (33.33)	TZP_ALL	4/55 (7.27)	0.218 [0.078, 0.608] 0.0010	0.157 [0.048, 0.511] 0.0010	-0.261 [-0.411, -0.111] 0.0010	
Pooled Age Group 1							0.2652

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

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 15:16 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	26/59 (44.07)	TZP_ALL	8/71 (11.27)	0.256 [0.125, 0.522] <.0001	0.161 [0.066, 0.395] <.0001	-0.328 [-0.474, -0.182] <.0001	
>=65 Years	29/65 (44.62)	TZP_ALL	3/62 (4.84)	0.108 [0.035, 0.338] <.0001	0.063 [0.018, 0.222] <.0001	-0.398 [-0.530, -0.266] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5872
N	42/83 (50.60)	TZP_ALL	10/90 (11.11)	0.220 [0.118, 0.409] <.0001	0.122 [0.056, 0.268] <.0001	-0.395 [-0.521, -0.269] <.0001	
Y	13/41 (31.71)	TZP_ALL	1/43 (2.33)	0.073 [0.010, 0.536] 0.0003	0.051 [0.006, 0.414] 0.0003	-0.294 [-0.443, -0.144] 0.0003	
Sex							0.7849
Female	22/59 (37.29)	TZP_ALL	4/72 (5.56)	0.149 [0.054, 0.408] <.0001	0.099 [0.032, 0.309] <.0001	-0.317 [-0.452, -0.183] <.0001	
Male	33/65 (50.77)	TZP_ALL	7/61 (11.48)	0.226 [0.108, 0.472] <.0001	0.126 [0.050, 0.317] <.0001	-0.393 [-0.538, -0.247] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_nsd54\_bin\_2arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_nsd54\_bin\_2arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

**Anhang 4-H.4.8.4: Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL**

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose ≤70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG ≤70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 15:15 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	83/124 (66.94)	TZP_ALL	32/133 (24.06)	0.359 [0.259, 0.498] <.0001	0.157 [0.091, 0.270] <.0001	-0.429 [-0.539, -0.319] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.8407
<30 kg/m2	33/48 (68.75)	TZP_ALL	8/33 (24.24)	0.353 [0.187, 0.664] 0.0001	0.145 [0.053, 0.397] 0.0001	-0.445 [-0.641, -0.249] 0.0001	
>=30 to <35 kg/m2	30/46 (65.22)	TZP_ALL	14/52 (26.92)	0.413 [0.252, 0.677] 0.0002	0.196 [0.083, 0.465] 0.0002	-0.383 [-0.566, -0.200] 0.0002	
>=35 kg/m2	20/30 (66.67)	TZP_ALL	10/48 (20.83)	0.313 [0.170, 0.573] <.0001	0.132 [0.047, 0.369] <.0001	-0.458 [-0.662, -0.254] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.5582
<40 kg/m2	79/116 (68.10)	TZP_ALL	28/113 (24.78)	0.364 [0.258, 0.514] <.0001	0.154 [0.086, 0.275] <.0001	-0.433 [-0.550, -0.317] <.0001	



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

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 15:15 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms	Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b	
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a		RD [95% CI] p-value*a
>=40 kg/m2	4/8 (50.00)	TZP_ALL	4/20 (20.00)	0.400 [0.131, 1.223] 0.1720	0.250 [0.043, 1.463] 0.1720	-0.300 [-0.688, 0.088] 0.1720	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.1803
<=8.5%	38/61 (62.30)	TZP_ALL	18/66 (27.27)	0.438 [0.282, 0.680] <.0001	0.227 [0.107, 0.480] <.0001	-0.350 [-0.513, -0.188] <.0001	
>8.5%	45/63 (71.43)	TZP_ALL	14/67 (20.90)	0.293 [0.179, 0.478] <.0001	0.106 [0.047, 0.236] <.0001	-0.505 [-0.653, -0.357] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.9111
No	13/18 (72.22)	TZP_ALL	8/28 (28.57)	0.396 [0.206, 0.759] 0.0061	0.154 [0.041, 0.575] 0.0061	-0.437 [-0.703, -0.170] 0.0061	
Yes	70/106 (66.04)	TZP_ALL	24/105 (22.86)	0.346 [0.237, 0.505] <.0001	0.152 [0.083, 0.280] <.0001	-0.432 [-0.553, -0.311] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.1629

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

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 15:15 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	10/13 (76.92)	TZP_ALL	2/19 (10.53)	0.137 [0.036, 0.525] 0.0002	0.035 [0.005, 0.249] 0.0002	-0.664 [-0.931, -0.397] 0.0002	
>=60 mL/min/1.73m2	73/111 (65.77)	TZP_ALL	30/114 (26.32)	0.400 [0.286, 0.559] <.0001	0.186 [0.105, 0.329] <.0001	-0.394 [-0.514, -0.275] <.0001	
Duration of Diabetes							0.6989
<=10 years	24/33 (72.73)	TZP_ALL	8/32 (25.00)	0.344 [0.182, 0.649] 0.0002	0.125 [0.041, 0.378] 0.0002	-0.477 [-0.691, -0.264] 0.0002	
>10 years	59/91 (64.84)	TZP_ALL	24/101 (23.76)	0.367 [0.250, 0.536] <.0001	0.169 [0.090, 0.317] <.0001	-0.411 [-0.539, -0.282] <.0001	
Geographic Region 2							0.0908
Europe	32/60 (53.33)	TZP_ALL	17/75 (22.67)	0.425 [0.263, 0.687] 0.0003	0.256 [0.122, 0.538] 0.0003	-0.307 [-0.465, -0.149] 0.0003	
Latin America	46/54 (85.19)	TZP_ALL	12/44 (27.27)	0.320 [0.195, 0.525] <.0001	0.065 [0.024, 0.178] <.0001	-0.579 [-0.741, -0.417] <.0001	

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

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 15:15 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	5/10 (50.00)	TZP_ALL	3/14 (21.43)	0.429 [0.132, 1.393] 0.2038	0.273 [0.046, 1.616] 0.2038	-0.286 [-0.663, 0.091] 0.2038	
Insulin Optimization							0.9467
No (Group 1A)	14/23 (60.87)	TZP_ALL	5/26 (19.23)	0.316 [0.135, 0.742] 0.0038	0.153 [0.042, 0.554] 0.0038	-0.416 [-0.667, -0.166] 0.0038	
Yes (Group 1B/2)	69/101 (68.32)	TZP_ALL	27/107 (25.23)	0.369 [0.260, 0.525] <.0001	0.157 [0.085, 0.287] <.0001	-0.431 [-0.553, -0.308] <.0001	
OECD Countries							0.8965
Non-OECD	54/76 (71.05)	TZP_ALL	22/78 (28.21)	0.397 [0.271, 0.582] <.0001	0.160 [0.080, 0.322] <.0001	-0.428 [-0.571, -0.286] <.0001	
OECD	29/48 (60.42)	TZP_ALL	10/55 (18.18)	0.301 [0.164, 0.551] <.0001	0.146 [0.059, 0.357] <.0001	-0.422 [-0.594, -0.251] <.0001	
Pooled Age Group 1							0.5388

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

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 15:15 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)		RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	37/59 (62.71)	TZP_ALL	17/71 (23.94)	0.382 [0.241, 0.604] <.0001	0.187 [0.088, 0.400] <.0001	-0.388 [-0.546, -0.229] <.0001	
>=65 Years	46/65 (70.77)	TZP_ALL	15/62 (24.19)	0.342 [0.214, 0.546] <.0001	0.132 [0.060, 0.290] <.0001	-0.466 [-0.619, -0.312] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.4895
N	55/83 (66.27)	TZP_ALL	19/90 (21.11)	0.319 [0.208, 0.489] <.0001	0.136 [0.069, 0.269] <.0001	-0.452 [-0.584, -0.319] <.0001	
Y	28/41 (68.29)	TZP_ALL	13/43 (30.23)	0.443 [0.269, 0.730] 0.0009	0.201 [0.080, 0.508] 0.0009	-0.381 [-0.578, -0.183] 0.0009	
Sex							0.6042
Female	40/59 (67.80)	TZP_ALL	16/72 (22.22)	0.328 [0.206, 0.523] <.0001	0.136 [0.062, 0.296] <.0001	-0.456 [-0.609, -0.303] <.0001	
Male	43/65 (66.15)	TZP_ALL	16/61 (26.23)	0.396 [0.251, 0.625] <.0001	0.182 [0.084, 0.392] <.0001	-0.399 [-0.559, -0.240] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_nsd70\_bin\_2arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_nsd70\_bin\_2arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.4.8.5: Pankreatitis**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.6: Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.7: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.8: Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.9: Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.10: Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.11: Reaktionen an der Injektionsstelle**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.12: Diabetische Retinopathien**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.13: Akute Erkrankungen der Gallenblase**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.14: Erkrankungen der Leber**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.15: Schwere gastrointestinale Ereignisse**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.16: Akute renale Ereignisse**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.17: Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

**Anhang 4-H.4.8.18: Amputation / periphere Revaskularisation**

Nicht zutreffend, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.



**Anhang 4-H.4.9: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

**Anhang 4-H.4.9.1: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC**

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

Page 1 of 10

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

17:18 06JUN2023

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

PDFM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Gastrointestinal disorders							
Overall	10/124 (8.06)	TZP_ALL	43/133 (32.33)	4.009 [2.107, 7.627] <.0001	5.447 [2.595, 11.433] <.0001	0.243 [0.150, 0.335] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.4788
<30 kg/m2	4/48 (8.33)	TZP_ALL	13/33 (39.39)	4.727 [1.689, 13.232] 0.0016	7.150 [2.071, 24.684] 0.0016	0.311 [0.126, 0.495] 0.0016	
>=30 to <35 kg/m2	2/46 (4.35)	TZP_ALL	15/52 (28.85)	6.635 [1.602, 27.478] 0.0013	8.919 [1.914, 41.554] 0.0013	0.245 [0.108, 0.381] 0.0013	
>=35 kg/m2	4/30 (13.33)	TZP_ALL	15/48 (31.25)	2.344 [0.859, 6.398] 0.1042	2.955 [0.875, 9.976] 0.1042	0.179 [0.000, 0.358] 0.1042	
Baseline BMI Group 3							0.4252
<40 kg/m2	9/116 (7.76)	TZP_ALL	37/113 (32.74)	4.220 [2.136, 8.337] <.0001	5.788 [2.639, 12.697] <.0001	0.250 [0.151, 0.349] <.0001	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 10  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/8 (12.50)	TZP_ALL	6/20 (30.00)	2.400 [0.341, 16.899] 0.6334	3.000 [0.300, 30.019] 0.6334	0.175 [-0.130, 0.480] 0.6334	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9183
<=8.5%	6/61 (9.84)	TZP_ALL	24/66 (36.36)	3.697 [1.622, 8.428] 0.0007	5.238 [1.965, 13.965] 0.0007	0.265 [0.127, 0.403] 0.0007	
>8.5%	4/63 (6.35)	TZP_ALL	19/67 (28.36)	4.466 [1.608, 12.410] 0.0011	5.839 [1.861, 18.321] 0.0011	0.220 [0.097, 0.344] 0.0011	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0336
No	4/18 (22.22)	TZP_ALL	8/28 (28.57)	1.286 [0.453, 3.652] 0.7393	1.400 [0.352, 5.570] 0.7393	0.063 [-0.191, 0.318] 0.7393	
Yes	6/106 (5.66)	TZP_ALL	35/105 (33.33)	5.889 [2.586, 13.410] <.0001	8.333 [3.327, 20.875] <.0001	0.277 [0.176, 0.377] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.8209

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 10  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/13 (7.69)	TZP_ALL	8/19 (42.11)	5.474 [0.774, 38.685] 0.0497	8.727 [0.935, 81.492] 0.0497	0.344 [0.079, 0.609] 0.0497	
>=60 mL/min/1.73m2	9/111 (8.11)	TZP_ALL	35/114 (30.70)	3.787 [1.910, 7.506] <.0001	5.021 [2.281, 11.055] <.0001	0.226 [0.127, 0.325] <.0001	
Duration of Diabetes							0.7096
<=10 years	3/33 (9.09)	TZP_ALL	10/32 (31.25)	3.438 [1.040, 11.357] 0.0326	4.545 [1.118, 18.481] 0.0326	0.222 [0.033, 0.410] 0.0326	
>10 years	7/91 (7.69)	TZP_ALL	33/101 (32.67)	4.248 [1.977, 9.126] <.0001	5.824 [2.425, 13.984] <.0001	0.250 [0.143, 0.356] <.0001	
Geographic Region 2							0.3407
Europe	3/60 (5.00)	TZP_ALL	25/75 (33.33)	6.667 [2.114, 21.022] <.0001	9.500 [2.705, 33.369] <.0001	0.283 [0.163, 0.403] <.0001	
Latin America	6/54 (11.11)	TZP_ALL	16/44 (36.36)	3.273 [1.399, 7.654] 0.0036	4.571 [1.603, 13.033] 0.0036	0.253 [0.088, 0.418] 0.0036	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 10  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/10 (10.00)	TZP_ALL	2/14 (14.29)	1.429 [0.149, 13.678] >.9999	1.500 [0.117, 19.236] >.9999	0.043 [-0.218, 0.304] >.9999	
Insulin Optimization							0.1206
No (Group 1A)	0/23 (0.00)	TZP_ALL	12/26 (46.15)	22.170 [1.387, 354.369] 0.0001	40.517 [2.226, 737.462] 0.0001	0.462 [0.270, 0.653] 0.0001	
Yes (Group 1B/2)	10/101 (9.90)	TZP_ALL	31/107 (28.97)	2.926 [1.514, 5.655] 0.0008	3.712 [1.710, 8.058] 0.0008	0.191 [0.087, 0.295] 0.0008	
OECD Countries							0.3061
Non-OECD	6/76 (7.89)	TZP_ALL	30/78 (38.46)	4.872 [2.151, 11.035] <.0001	7.292 [2.819, 18.861] <.0001	0.306 [0.182, 0.429] <.0001	
OECD	4/48 (8.33)	TZP_ALL	13/55 (23.64)	2.836 [0.991, 8.119] 0.0605	3.405 [1.028, 11.279] 0.0605	0.153 [0.016, 0.290] 0.0605	
Pooled Age Group 1							0.8225

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 10  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	4/59 (6.78)	TZP_ALL	22/71 (30.99)	4.570 [1.668, 12.522] 0.0007	6.173 [1.989, 19.164] 0.0007	0.242 [0.117, 0.367] 0.0007	
>=65 Years	6/65 (9.23)	TZP_ALL	21/62 (33.87)	3.669 [1.587, 8.482] 0.0009	5.037 [1.870, 13.567] 0.0009	0.246 [0.109, 0.384] 0.0009	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.3991
N	6/83 (7.23)	TZP_ALL	31/90 (34.44)	4.765 [2.095, 10.837] <.0001	6.743 [2.640, 17.221] <.0001	0.272 [0.159, 0.385] <.0001	
Y	4/41 (9.76)	TZP_ALL	12/43 (27.91)	2.860 [1.003, 8.155] 0.0507	3.581 [1.049, 12.227] 0.0507	0.182 [0.020, 0.343] 0.0507	
Sex							0.0994
Female	4/59 (6.78)	TZP_ALL	30/72 (41.67)	6.146 [2.295, 16.455] <.0001	9.821 [3.211, 30.038] <.0001	0.349 [0.218, 0.480] <.0001	
Male	6/65 (9.23)	TZP_ALL	13/61 (21.31)	2.309 [0.937, 5.690] 0.0808	2.663 [0.942, 7.532] 0.0808	0.121 [-0.004, 0.245] 0.0808	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 10  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Infections and infestations							
Overall	43/124 (34.68)	TZP_ALL	23/133 (17.29)	0.499 [0.320, 0.777] 0.0017	0.394 [0.220, 0.705] 0.0017	-0.174 [-0.279, -0.068] 0.0017	
Baseline BMI Group 2							0.4712
<30 kg/m2	19/48 (39.58)	TZP_ALL	6/33 (18.18)	0.459 [0.206, 1.026] 0.0516	0.339 [0.118, 0.976] 0.0516	-0.214 [-0.405, -0.023] 0.0516	
>=30 to <35 kg/m2	16/46 (34.78)	TZP_ALL	7/52 (13.46)	0.387 [0.175, 0.857] 0.0170	0.292 [0.107, 0.794] 0.0170	-0.213 [-0.379, -0.047] 0.0170	
>=35 kg/m2	8/30 (26.67)	TZP_ALL	10/48 (20.83)	0.781 [0.348, 1.756] 0.5890	0.724 [0.249, 2.105] 0.5890	-0.058 [-0.254, 0.137] 0.5890	
Baseline BMI Group 3							0.7987
<40 kg/m2	41/116 (35.34)	TZP_ALL	20/113 (17.70)	0.501 [0.314, 0.799] 0.0028	0.393 [0.213, 0.728] 0.0028	-0.176 [-0.288, -0.065] 0.0028	

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 10  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/8 (25.00)	TZP_ALL	3/20 (15.00)	0.600 [0.122, 2.943] 0.6056	0.529 [0.070, 3.978] 0.6056	-0.100 [-0.438, 0.238] 0.6056	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3971
<=8.5%	17/61 (27.87)	TZP_ALL	11/66 (16.67)	0.598 [0.305, 1.173] 0.1400	0.518 [0.220, 1.218] 0.1400	-0.112 [-0.256, 0.032] 0.1400	
>8.5%	26/63 (41.27)	TZP_ALL	12/67 (17.91)	0.434 [0.240, 0.784] 0.0040	0.310 [0.139, 0.692] 0.0040	-0.234 [-0.386, -0.081] 0.0040	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3617
No	6/18 (33.33)	TZP_ALL	7/28 (25.00)	0.750 [0.300, 1.874] 0.7383	0.667 [0.182, 2.448] 0.7383	-0.083 [-0.354, 0.187] 0.7383	
Yes	37/106 (34.91)	TZP_ALL	16/105 (15.24)	0.437 [0.259, 0.735] 0.0014	0.335 [0.172, 0.652] 0.0014	-0.197 [-0.311, -0.083] 0.0014	
Baseline eGFR Group 1							0.5869

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 10  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	3/13 (23.08)	TZP_ALL	3/19 (15.79)	0.684 [0.163, 2.878] 0.6664	0.625 [0.105, 3.724] 0.6664	-0.073 [-0.355, 0.209] 0.6664	
>=60 mL/min/1.73m2	40/111 (36.04)	TZP_ALL	20/114 (17.54)	0.487 [0.305, 0.778] 0.0024	0.378 [0.203, 0.701] 0.0024	-0.185 [-0.298, -0.072] 0.0024	
Duration of Diabetes							0.6676
<=10 years	14/33 (42.42)	TZP_ALL	6/32 (18.75)	0.442 [0.194, 1.007] 0.0594	0.313 [0.102, 0.964] 0.0594	-0.237 [-0.453, -0.021] 0.0594	
>10 years	29/91 (31.87)	TZP_ALL	17/101 (16.83)	0.528 [0.312, 0.895] 0.0178	0.433 [0.219, 0.856] 0.0178	-0.150 [-0.271, -0.030] 0.0178	
Geographic Region 2							0.7550
Europe	19/60 (31.67)	TZP_ALL	14/75 (18.67)	0.589 [0.323, 1.075] 0.1068	0.495 [0.223, 1.098] 0.1068	-0.130 [-0.277, 0.017] 0.1068	
Latin America	21/54 (38.89)	TZP_ALL	7/44 (15.91)	0.409 [0.192, 0.872] 0.0142	0.297 [0.112, 0.789] 0.0142	-0.230 [-0.399, -0.061] 0.0142	



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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 10  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	3/10 (30.00)	TZP_ALL	2/14 (14.29)	0.476 [0.097, 2.346] 0.6146	0.389 [0.052, 2.924] 0.6146	-0.157 [-0.495, 0.181] 0.6146	
Insulin Optimization							0.0105
No (Group 1A)	2/23 (8.70)	TZP_ALL	6/26 (23.08)	2.654 [0.593, 11.879] 0.2541	3.150 [0.568, 17.477] 0.2541	0.144 [-0.055, 0.343] 0.2541	
Yes (Group 1B/2)	41/101 (40.59)	TZP_ALL	17/107 (15.89)	0.391 [0.238, 0.643] <.0001	0.276 [0.144, 0.531] <.0001	-0.247 [-0.365, -0.129] <.0001	
OECD Countries							0.1299
Non-OECD	29/76 (38.16)	TZP_ALL	11/78 (14.10)	0.370 [0.199, 0.686] 0.0009	0.266 [0.121, 0.585] 0.0009	-0.241 [-0.374, -0.107] 0.0009	
OECD	14/48 (29.17)	TZP_ALL	12/55 (21.82)	0.748 [0.384, 1.457] 0.4962	0.678 [0.278, 1.655] 0.4962	-0.073 [-0.242, 0.095] 0.4962	
Pooled Age Group 1							0.4818

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

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 10  
 17:18 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	23/59 (38.98)	TZP_ALL	16/71 (22.54)	0.578 [0.338, 0.989] 0.0546	0.455 [0.212, 0.978] 0.0546	-0.164 [-0.322, -0.007] 0.0546	
>=65 Years	20/65 (30.77)	TZP_ALL	7/62 (11.29)	0.367 [0.167, 0.806] 0.0091	0.286 [0.111, 0.738] 0.0091	-0.195 [-0.332, -0.058] 0.0091	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6519
N	29/83 (34.94)	TZP_ALL	17/90 (18.89)	0.541 [0.322, 0.909] 0.0246	0.434 [0.217, 0.868] 0.0246	-0.161 [-0.291, -0.030] 0.0246	
Y	14/41 (34.15)	TZP_ALL	6/43 (13.95)	0.409 [0.174, 0.961] 0.0406	0.313 [0.106, 0.919] 0.0406	-0.202 [-0.380, -0.024] 0.0406	
Sex							0.2700
Female	18/59 (30.51)	TZP_ALL	14/72 (19.44)	0.637 [0.347, 1.170] 0.1575	0.550 [0.246, 1.230] 0.1575	-0.111 [-0.260, 0.038] 0.1575	
Male	25/65 (38.46)	TZP_ALL	9/61 (14.75)	0.384 [0.195, 0.755] 0.0045	0.277 [0.116, 0.659] 0.0045	-0.237 [-0.385, -0.089] 0.0045	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_sg\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_sg\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.4.9.2: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT**

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 10  
 17:19 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea							
Overall	2/124 (1.61)	TZP_ALL	11/133 (8.27)	5.128 [1.160, 22.676] 0.0203	5.500 [1.194, 25.334] 0.0203	0.067 [0.015, 0.118] 0.0203	
Baseline BMI Group 2							0.4126
<30 kg/m2	0/48 (0.00)	TZP_ALL	3/33 (9.09)	10.134 [0.541, 189.847] 0.0639	11.131 [0.556, 223.040] 0.0639	0.091 [-0.007, 0.189] 0.0639	
>=30 to <35 kg/m2	0/46 (0.00)	TZP_ALL	3/52 (5.77)	6.200 [0.329, 116.902] 0.2451	6.576 [0.331, 130.776] 0.2451	0.058 [-0.006, 0.121] 0.2451	
>=35 kg/m2	2/30 (6.67)	TZP_ALL	5/48 (10.42)	1.563 [0.323, 7.549] 0.7010	1.628 [0.295, 8.978] 0.7010	0.038 [-0.087, 0.162] 0.7010	
Baseline BMI Group 3							0.7466
<40 kg/m2	2/116 (1.72)	TZP_ALL	9/113 (7.96)	4.619 [1.020, 20.913] 0.0323	4.933 [1.042, 23.358] 0.0323	0.062 [0.007, 0.118] 0.0323	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 10  
 17:19 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	0/8 (0.00)	TZP_ALL	2/20 (10.00)	2.073 [0.111, 38.794] >.9999	2.297 [0.099, 53.241] >.9999	0.100 [-0.031, 0.231] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8998
<=8.5%	1/61 (1.64)	TZP_ALL	6/66 (9.09)	5.545 [0.687, 44.753] 0.1166	6.000 [0.701, 51.357] 0.1166	0.075 [-0.002, 0.151] 0.1166	
>8.5%	1/63 (1.59)	TZP_ALL	5/67 (7.46)	4.701 [0.565, 39.141] 0.2091	5.000 [0.568, 44.042] 0.2091	0.059 [-0.011, 0.129] 0.2091	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6565
No	0/18 (0.00)	TZP_ALL	1/28 (3.57)	1.947 [0.084, 45.292] >.9999	2.018 [0.078, 52.280] >.9999	0.036 [-0.033, 0.104] >.9999	
Yes	2/106 (1.89)	TZP_ALL	10/105 (9.52)	5.048 [1.133, 22.487] 0.0186	5.474 [1.169, 25.621] 0.0186	0.076 [0.015, 0.138] 0.0186	
Baseline eGFR Group 1							0.2339

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 10  
 17:19 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/13 (7.69)	TZP_ALL	2/19 (10.53)	1.368 [0.138, 13.573] >.9999	1.412 [0.115, 17.400] >.9999	0.028 [-0.172, 0.228] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	1/111 (0.90)	TZP_ALL	9/114 (7.89)	8.763 [1.129, 68.030] 0.0189	9.429 [1.174, 75.714] 0.0189	0.070 [0.017, 0.122] 0.0189	
Duration of Diabetes							0.2025
<=10 years	1/33 (3.03)	TZP_ALL	1/32 (3.13)	1.031 [0.067, 15.793] >.9999	1.032 [0.062, 17.240] >.9999	0.001 [-0.083, 0.085] >.9999	
>10 years	1/91 (1.10)	TZP_ALL	10/101 (9.90)	9.010 [1.176, 69.016] 0.0106	9.890 [1.240, 78.863] 0.0106	0.088 [0.026, 0.150] 0.0106	
Geographic Region 2							0.1252
Europe	0/60 (0.00)	TZP_ALL	10/75 (13.33)	16.828 [1.006, 281.417] 0.0023	19.397 [1.113, 338.186] 0.0023	0.133 [0.056, 0.210] 0.0023	
Latin America	1/54 (1.85)	TZP_ALL	1/44 (2.27)	1.227 [0.079, 19.065] >.9999	1.233 [0.075, 20.286] >.9999	0.004 [-0.053, 0.061] >.9999	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 10

17:19 06JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/10 (10.00)	TZP_ALL	0/14 (0.00)	0.241 [0.011, 5.361] 0.4167	0.218 [0.008, 5.942] 0.4167	-0.100 [-0.286, 0.086] 0.4167	
Insulin Optimization							0.3663
No (Group 1A)	0/23 (0.00)	TZP_ALL	5/26 (19.23)	9.755 [0.569, 167.175] 0.0521	12.023 [0.627, 230.535] 0.0521	0.192 [0.041, 0.344] 0.0521	
Yes (Group 1B/2)	2/101 (1.98)	TZP_ALL	6/107 (5.61)	2.832 [0.585, 13.707] 0.2811	2.941 [0.580, 14.921] 0.2811	0.036 [-0.015, 0.088] 0.2811	
OECD Countries							0.4357
Non-OECD	1/76 (1.32)	TZP_ALL	8/78 (10.26)	7.795 [0.999, 60.836] 0.0338	8.571 [1.045, 70.292] 0.0338	0.089 [0.017, 0.161] 0.0338	
OECD	1/48 (2.08)	TZP_ALL	3/55 (5.45)	2.618 [0.282, 24.344] 0.6211	2.712 [0.273, 26.972] 0.6211	0.034 [-0.039, 0.106] 0.6211	
Pooled Age Group 1							0.7475

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 10  
 17:19 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	1/59 (1.69)	TZP_ALL	5/71 (7.04)	4.155 [0.499, 34.584] 0.2200	4.394 [0.499, 38.708] 0.2200	0.053 [-0.015, 0.121] 0.2200	
>=65 Years	1/65 (1.54)	TZP_ALL	6/62 (9.68)	6.290 [0.779, 50.766] 0.0580	6.857 [0.801, 58.701] 0.0580	0.081 [0.002, 0.161] 0.0580	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8377
N	2/83 (2.41)	TZP_ALL	10/90 (11.11)	4.611 [1.041, 20.431] 0.0340	5.063 [1.075, 23.835] 0.0340	0.087 [0.014, 0.160] 0.0340	
Y	0/41 (0.00)	TZP_ALL	1/43 (2.33)	2.862 [0.120, 68.290] >.9999	2.929 [0.116, 73.985] >.9999	0.023 [-0.022, 0.068] >.9999	
Sex							0.6089
Female	1/59 (1.69)	TZP_ALL	8/72 (11.11)	6.556 [0.844, 50.931] 0.0408	7.250 [0.880, 59.740] 0.0408	0.094 [0.014, 0.174] 0.0408	
Male	1/65 (1.54)	TZP_ALL	3/61 (4.92)	3.197 [0.342, 29.909] 0.3535	3.310 [0.335, 32.719] 0.3535	0.034 [-0.028, 0.096] 0.3535	



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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 10  
 17:19 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea							
Overall	1/124 (0.81)	TZP_ALL	19/133 (14.29)	17.714 [2.407, 130.362] <.0001	20.500 [2.701, 155.615] <.0001	0.135 [0.073, 0.196] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.2444
<30 kg/m2	0/48 (0.00)	TZP_ALL	7/33 (21.21)	21.716 [1.283, 367.497] 0.0012	27.453 [1.508, 499.730] 0.0012	0.212 [0.073, 0.352] 0.0012	
>=30 to <35 kg/m2	0/46 (0.00)	TZP_ALL	8/52 (15.38)	15.057 [0.893, 253.808] 0.0064	17.764 [0.996, 316.970] 0.0064	0.154 [0.056, 0.252] 0.0064	
>=35 kg/m2	1/30 (3.33)	TZP_ALL	4/48 (8.33)	2.500 [0.293, 21.319] 0.6436	2.636 [0.280, 24.786] 0.6436	0.050 [-0.051, 0.151] 0.6436	
Baseline BMI Group 3							0.0138
<40 kg/m2	0/116 (0.00)	TZP_ALL	18/113 (15.93)	37.978 [2.316, 622.723] <.0001	45.136 [2.685, 758.769] <.0001	0.159 [0.092, 0.227] <.0001	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 10  
 17:19 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/8 (12.50)	TZP_ALL	1/20 (5.00)	0.400 [0.028, 5.649] 0.4974	0.368 [0.020, 6.723] 0.4974	-0.075 [-0.323, 0.173] 0.4974	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.4701
<=8.5%	1/61 (1.64)	TZP_ALL	9/66 (13.64)	8.318 [1.085, 63.745] 0.0177	9.474 [1.163, 77.174] 0.0177	0.120 [0.031, 0.209] 0.0177	
>8.5%	0/63 (0.00)	TZP_ALL	10/67 (14.93)	19.756 [1.182, 330.201] 0.0014	23.191 [1.329, 404.706] 0.0014	0.149 [0.064, 0.235] 0.0014	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8873
No	0/18 (0.00)	TZP_ALL	5/28 (17.86)	7.140 [0.419, 121.640] 0.1405	8.660 [0.449, 166.855] 0.1405	0.179 [0.037, 0.320] 0.1405	
Yes	1/106 (0.94)	TZP_ALL	14/105 (13.33)	14.133 [1.892, 105.558] 0.0003	16.154 [2.084, 125.241] 0.0003	0.124 [0.056, 0.191] 0.0003	
Baseline eGFR Group 1							0.9836

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 10  
 17:19 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	0/13 (0.00)	TZP_ALL	5/19 (26.32)	7.615 [0.458, 126.575] 0.0641	10.241 [0.516, 203.342] 0.0641	0.263 [0.065, 0.461] 0.0641	
>=60 mL/min/1.73m2	1/111 (0.90)	TZP_ALL	14/114 (12.28)	13.632 [1.823, 101.925] 0.0007	15.400 [1.989, 119.238] 0.0007	0.114 [0.051, 0.177] 0.0007	
Duration of Diabetes							0.2659
<=10 years	1/33 (3.03)	TZP_ALL	5/32 (15.63)	5.156 [0.637, 41.740] 0.1048	5.926 [0.652, 53.872] 0.1048	0.126 [-0.013, 0.265] 0.1048	
>10 years	0/91 (0.00)	TZP_ALL	14/101 (13.86)	26.143 [1.582, 432.064] <.0001	30.326 [1.782, 516.141] <.0001	0.139 [0.071, 0.206] <.0001	
Geographic Region 2							0.5162
Europe	0/60 (0.00)	TZP_ALL	13/75 (17.33)	21.636 [1.313, 356.625] 0.0005	26.136 [1.520, 449.454] 0.0005	0.173 [0.088, 0.259] 0.0005	
Latin America	1/54 (1.85)	TZP_ALL	5/44 (11.36)	6.136 [0.744, 50.605] 0.0870	6.795 [0.763, 60.501] 0.0870	0.095 [-0.005, 0.196] 0.0870	

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 10  
 17:19 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	0/10 (0.00)	TZP_ALL	1/14 (7.14)	2.172 [0.098, 48.247] >.9999	2.333 [0.086, 63.304] >.9999	0.071 [-0.063, 0.206] >.9999	
Insulin Optimization							0.8016
No (Group 1A)	0/23 (0.00)	TZP_ALL	6/26 (23.08)	11.528 [0.686, 193.858] 0.0237	14.902 [0.790, 280.990] 0.0237	0.231 [0.069, 0.393] 0.0237	
Yes (Group 1B/2)	1/101 (0.99)	TZP_ALL	13/107 (12.15)	12.271 [1.635, 92.105] 0.0014	13.830 [1.774, 107.789] 0.0014	0.112 [0.047, 0.176] 0.0014	
OECD Countries							0.9060
Non-OECD	1/76 (1.32)	TZP_ALL	13/78 (16.67)	12.667 [1.698, 94.466] 0.0012	15.000 [1.910, 117.795] 0.0012	0.154 [0.067, 0.240] 0.0012	
OECD	0/48 (0.00)	TZP_ALL	6/55 (10.91)	11.360 [0.657, 196.498] 0.0289	12.737 [0.698, 232.319] 0.0289	0.109 [0.027, 0.191] 0.0289	
Pooled Age Group 1							0.3894

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

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 10  
 17:19 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	1/59 (1.69)	TZP_ALL	9/71 (12.68)	7.479 [0.975, 57.341] 0.0218	8.419 [1.034, 68.533] 0.0218	0.110 [0.026, 0.194] 0.0218	
>=65 Years	0/65 (0.00)	TZP_ALL	10/62 (16.13)	22.008 [1.317, 367.673] 0.0005	26.200 [1.500, 457.571] 0.0005	0.161 [0.070, 0.253] 0.0005	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8155
N	1/83 (1.20)	TZP_ALL	13/90 (14.44)	11.989 [1.603, 89.653] 0.0014	13.844 [1.769, 108.360] 0.0014	0.132 [0.056, 0.209] 0.0014	
Y	0/41 (0.00)	TZP_ALL	6/43 (13.95)	12.402 [0.721, 213.302] 0.0261	14.387 [0.784, 264.130] 0.0261	0.140 [0.036, 0.243] 0.0261	
Sex							0.9886
Female	1/59 (1.69)	TZP_ALL	15/72 (20.83)	12.292 [1.672, 90.350] 0.0008	15.263 [1.951, 119.394] 0.0008	0.191 [0.092, 0.291] 0.0008	
Male	0/65 (0.00)	TZP_ALL	4/61 (6.56)	9.585 [0.527, 174.370] 0.0521	10.252 [0.540, 194.537] 0.0521	0.066 [0.003, 0.128] 0.0521	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.4.9.3: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC**

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

**Anhang 4-H.4.9.4: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT**

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

**Anhang 4-H.4.9.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC**

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

**Anhang 4-H.4.9.6: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT**

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

**Anhang 4-H.5: Jegliche unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Schweregrade „mild“ und „moderat“**

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE, by maximum severity  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 17:14 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity						
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity MILD						
Overall						
	31/124 (25.00)	TZP_ALL	41/133 (30.83)	1.233 [0.829, 1.834] 0.3319	1.337 [0.773, 2.313] 0.3319	0.058 [-0.051, 0.168] 0.3319
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity MODERATE						
Overall						
	33/124 (26.61)	TZP_ALL	40/133 (30.08)	1.130 [0.765, 1.670] 0.5812	1.186 [0.688, 2.043] 0.5812	0.035 [-0.075, 0.145] 0.5812
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity SEVERE						
Overall						
	12/124 (9.68)	TZP_ALL	11/133 (8.27)	0.855 [0.391, 1.866] 0.8275	0.842 [0.357, 1.984] 0.8275	-0.014 [-0.084, 0.056] 0.8275



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_bysev\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_bysev\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (by severity: mild, moderate, severe)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 15:50 06JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)						
I8F-MC-GPHD Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD) MILD						
Overall						
	3/124 (2.42)	TZP_ALL	4/133 (3.01)	1.243 [0.284, 5.444] >.9999	1.251 [0.274, 5.703] >.9999	0.006 [-0.034, 0.046] >.9999
I8F-MC-GPHD Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD) MODERATE						
Overall						
	1/124 (0.81)	TZP_ALL	3/133 (2.26)	2.797 [0.295, 26.535] 0.6230	2.838 [0.291, 27.655] 0.6230	0.014 [-0.015, 0.044] 0.6230

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_saccd\_bysev\_2arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_saccd\_bysev\_2arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Potential immediate hypersensitivity

Proportion of patients with potential immediate hypersensitivity (by severity: mild, moderate, severe)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Potential immediate hypersensitivity - by severity						
I8F-MC-GPHD Potential immediate hypersensitivity - by severity MODERATE						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP_ALL	1/133 (0.75)	2.798 [0.115, 68.040] >.9999	2.819 [0.114, 69.845] >.9999	0.008 [-0.007, 0.022] >.9999

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_pih\_bysev\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_pih\_bysev\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Potential non-immediate hypersensitivity

Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (by severity: mild, moderate, severe)

Page 1 of 1

15:49 06JUN2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDPM

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Potential non-immediate hypersensitivity - by severity						
I8F-MC-GPHD Potential non-immediate hypersensitivity - by severity MILD						
Overall						
	2/124 (1.61)	TZP_ALL	0/133 (0.00)	0.187 [0.009, 3.847] 0.2318	0.184 [0.009, 3.861] 0.2318	-0.016 [-0.038, 0.006] 0.2318
I8F-MC-GPHD Potential non-immediate hypersensitivity - by severity MODERATE						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP_ALL	1/133 (0.75)	2.798 [0.115, 68.040] >.9999	2.819 [0.114, 69.845] >.9999	0.008 [-0.007, 0.022] >.9999

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_pnh\_bysev\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_pnh\_bysev\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Injection site reactions

Proportion of patients with injection site reactions (by severity: mild, moderate, severe)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Injection site reactions - by severity						
I8F-MC-GPHD Injection site reactions - by severity MILD						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP_ALL	1/133 (0.75)	2.798 [0.115, 68.040] >.9999	2.819 [0.114, 69.845] >.9999	0.008 [-0.007, 0.022] >.9999
I8F-MC-GPHD Injection site reactions - by severity MODERATE						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP_ALL	1/133 (0.75)	2.798 [0.115, 68.040] >.9999	2.819 [0.114, 69.845] >.9999	0.008 [-0.007, 0.022] >.9999



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_injr\_bysev\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_injr\_bysev\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Diabetic retinopathy complications

Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (by severity: mild, moderate, severe)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Diabetic retinopathy complications - by severity						
I8F-MC-GPHD Diabetic retinopathy complications - by severity MODERATE						
Overall						
	1/124 (0.81)	TZP_ALL	0/133 (0.00)	0.311 [0.013, 7.560] 0.4825	0.308 [0.012, 7.641] 0.4825	-0.008 [-0.024, 0.008] 0.4825

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_retino\_bysev\_2arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_retino\_bysev\_2arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Acute gallbladder disease - Proportion of patients with acute gallbladder disease (any TEAE)

Page 1 of 1

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

17:05 06JUN2023

(safety analysis set : subpopulation with a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Acute gallbladder disease						
I8F-MC-GPHD Acute gallbladder disease MILD						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP_ALL	1/133 (0.75)	2.798 [0.115, 68.040] >.9999	2.819 [0.114, 69.845] >.9999	0.008 [-0.007, 0.022] >.9999
I8F-MC-GPHD Acute gallbladder disease MODERATE						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP_ALL	2/133 (1.50)	4.663 [0.226, 96.175] 0.4987	4.734 [0.225, 99.581] 0.4987	0.015 [-0.006, 0.036] 0.4987

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_agd\_bysev\_2arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_agd\_bysev\_2arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders by severity

Page 1 of 1

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

17:07 06JUN2023

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders - Maximum Severity						
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders - Maximum Severity MILD						
Overall						
	2/124 (1.61)	TZP_ALL	4/133 (3.01)	1.865 [0.348, 10.001] 0.6850	1.891 [0.340, 10.514] 0.6850	0.014 [-0.023, 0.050] 0.6850
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders - Maximum Severity MODERATE						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP_ALL	2/133 (1.50)	4.663 [0.226, 96.175] 0.4987	4.734 [0.225, 99.581] 0.4987	0.015 [-0.006, 0.036] 0.4987

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_hepato\_bysev\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_hepato\_bysev\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

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

Acute renal events - Proportion of patients with acute renal events (by severity: mild, moderate, severe)

Page 1 of 1

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

17:09 06JUN2023

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Acute renal events MODERATE						
Overall						
	3/124 (2.42)	TZP_ALL	1/133 (0.75)	0.311 [0.033, 2.948] 0.3553	0.306 [0.031, 2.977] 0.3553	-0.017 [-0.047, 0.014] 0.3553
I8F-MC-GPHD Acute renal events SEVERE						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP_ALL	1/133 (0.75)	2.798 [0.115, 68.040] >.9999	2.819 [0.114, 69.845] >.9999	0.008 [-0.007, 0.022] >.9999



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

If there are no events for a given severity category ("Mild", "Moderate" or "Severe") then the category is not displayed in the table.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aes\_i\_renal\_bysev\_2arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aes\_i\_renal\_bysev\_2arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.6: Zusätzliche Analysen zu den einzelnen Tirzepatid-Studienarmen**

**Anhang 4-H.6.1: HbA1c-Wert**

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4

13:54 28AUG2023

PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Lispro	
		Change from		Change from		Change from		Change from	
		Baseline N Average (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 4 (Visit 10)	44 8.78 (0.90)	44 -0.758 (0.089)	45 8.86 (1.02)	44 -0.681 (0.096)	43 8.47 (0.99)	42 -0.651 (0.068)	124 8.65 (0.97)	119 -0.465 (0.047)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 8 (Visit 14)		41 -1.370 (0.116)		43 -1.334 (0.123)		43 -1.132 (0.108)		121 -0.951 (0.061)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 12 (Visit 16)		43 -1.722 (0.109)		43 -1.743 (0.128)		42 -1.548 (0.127)		120 -1.220 (0.079)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 16 (Visit 18)		43 -1.896 (0.107)		43 -1.986 (0.154)		43 -1.941 (0.112)		121 -1.388 (0.087)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 20 (Visit 19)		42 -1.996 (0.117)		42 -1.963 (0.190)		43 -2.188 (0.107)		118 -1.373 (0.098)

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 13:54 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Lispro	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Week 24 (Visit 20)		42 -1.965 (0.130)		43 -1.976 (0.209)		43 -2.258 (0.114)		117 -1.313 (0.101)
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Week 40 (Visit 22)		42 -1.885 (0.140)		40 -1.848 (0.220)		40 -2.239 (0.117)		116 -1.113 (0.113)
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Week 52 (Visit 23)		42 -1.688 (0.166)		39 -1.909 (0.217)		42 -2.209 (0.131)		117 -1.087 (0.111)

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 13:54 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
		Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 4 (Visit 10)	-0.293 [-0.49;-0.09] 0.0040 -0.5478 [-0.90;-0.20]	-0.215 [-0.43;-0.00] 0.0496 -0.3914 [-0.74;-0.04]	-0.186 [-0.35;-0.02] 0.0267 -0.3742 [-0.73;-0.02]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 8 (Visit 14)	-0.419 [-0.68;-0.16] 0.0016 -0.6083 [-0.97;-0.25]	-0.383 [-0.65;-0.11] 0.0058 -0.5409 [-0.89;-0.19]	-0.181 [-0.43;0.06] 0.1482 -0.2660 [-0.62;0.08]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 12 (Visit 16)	-0.503 [-0.77;-0.24] 0.0003 -0.6054 [-0.96;-0.25]	-0.524 [-0.82;-0.23] 0.0006 -0.6085 [-0.96;-0.25]	-0.328 [-0.62;-0.03] 0.0296 -0.3838 [-0.74;-0.03]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 16 (Visit 18)	-0.507 [-0.78;-0.23] 0.0003 -0.5668 [-0.92;-0.21]	-0.598 [-0.95;-0.25] 0.0009 -0.6175 [-0.97;-0.26]	-0.553 [-0.83;-0.28] 0.0001 -0.6138 [-0.97;-0.26]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 20 (Visit 19)	-0.623 [-0.92;-0.32] <0.0001 -0.6279 [-0.99;-0.27]	-0.590 [-1.01;-0.17] 0.0063 -0.5322 [-0.89;-0.18]	-0.815 [-1.10;-0.53] <0.0001 -0.8320 [-1.19;-0.47]

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

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 13:54 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
		Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 24 (Visit 20)	-0.652 [-0.98;-0.33] 0.0001 -0.6292 [-0.99;-0.27]	-0.663 [-1.12;-0.21] 0.0046 -0.5641 [-0.92;-0.21]	-0.945 [-1.24;-0.65] <0.0001 -0.9305 [-1.29;-0.57]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 40 (Visit 22)	-0.772 [-1.13;-0.42] <0.0001 -0.6760 [-1.04;-0.32]	-0.735 [-1.22;-0.25] 0.0033 -0.5824 [-0.95;-0.22]	-1.126 [-1.44;-0.81] <0.0001 -1.0121 [-1.39;-0.64]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 52 (Visit 23)	-0.601 [-0.99;-0.21] 0.0029 -0.5157 [-0.87;-0.16]	-0.822 [-1.30;-0.34] 0.0008 -0.6645 [-1.03;-0.29]	-1.122 [-1.46;-0.79] <0.0001 -1.0052 [-1.37;-0.64]

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error; CVD = cardiovascular disease  
a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model  
Trt A=TZP 5mg; Trt B=TZP 10mg; Trt C=TZP 15mg; Trt D=Lispro  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
For treatment differences, the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects and HbA1c at baseline as a covariate.  
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hbalc\_mmr\_4arm\_cvd.sas  
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hbalc\_mmr\_4arm\_cvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <=6.5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	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 10)	4/119	3.4	5mg	2/44	4.5	1.35 (0.26, 7.12) [0.722]	1.37 (0.24, 7.75) [0.723]	0.01 (-0.06, 0.08) [0.739]
			10mg	1/44	2.3	0.68 (0.08, 5.89) [0.723]	0.67 (0.07, 6.15) [0.722]	-0.01 (-0.07, 0.04) [0.696]
			15mg	3/42	7.1	2.12 (0.50, 9.10) [0.310]	2.21 (0.47, 10.32) [0.313]	0.04 (-0.05, 0.12) [0.380]
Week 8 (Visit 14)	7/121	5.8	5mg	9/41	22.0	3.79 (1.51, 9.54) [0.005]	4.58 (1.58, 13.26) [0.005]	0.16 (0.03, 0.30) [0.017]
			10mg	11/43	25.6	4.42 (1.83, 10.68) [<0.001]	5.60 (2.01, 15.61) [<0.001]	0.20 (0.06, 0.33) [0.005]
			15mg	6/43	14.0	2.41 (0.86, 6.78) [0.095]	2.64 (0.83, 8.36) [0.098]	0.08 (-0.03, 0.19) [0.151]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_cvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <=6.5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 12 (Visit 16)	21/120	17.5	5mg	12/43	27.9	1.59(0.86,2.96) [0.139]	1.82(0.81,4.13) [0.148]	0.10(-0.05,0.25) [0.175]
			10mg	16/43	37.2	2.13(1.23,3.68) [0.007]	2.79(1.28,6.08) [0.010]	0.20(0.04,0.36) [0.016]
			15mg	14/42	33.3	1.90(1.07,3.39) [0.029]	2.36(1.06,5.22) [0.035]	0.16(0.00,0.32) [0.049]
Week 16 (Visit 18)	30/121	24.8	5mg	13/43	30.2	1.22(0.70,2.11) [0.480]	1.31(0.61,2.84) [0.487]	0.05(-0.10,0.21) [0.498]
			10mg	19/43	44.2	1.78(1.13,2.82) [0.013]	2.40(1.16,4.98) [0.019]	0.19(0.03,0.36) [0.023]
			15mg	25/43	58.1	2.34(1.57,3.50) [<0.001]	4.21(2.02,8.77) [<0.001]	0.33(0.17,0.50) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_cvd.rtf



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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <=6.5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 20 (Visit 19)	27/118	22.9	5mg	17/42	40.5	1.77 (1.08, 2.90) [0.024]	2.29 (1.08, 4.86) [0.030]	0.18 (0.01, 0.34) [0.039]
			10mg	19/42	45.2	1.98 (1.24, 3.16) [0.004]	2.78 (1.32, 5.86) [0.007]	0.22 (0.06, 0.39) [0.009]
			15mg	27/43	62.8	2.74 (1.83, 4.11) [<0.001]	5.69 (2.68, 12.08) [<0.001]	0.40 (0.24, 0.56) [<0.001]
Week 24 (Visit 20)	30/117	25.6	5mg	19/42	45.2	1.76 (1.12, 2.78) [0.014]	2.40 (1.15, 5.00) [0.020]	0.20 (0.03, 0.37) [0.024]
			10mg	23/43	53.5	2.09 (1.38, 3.16) [<0.001]	3.33 (1.61, 6.91) [0.001]	0.28 (0.11, 0.45) [0.001]
			15mg	29/43	67.4	2.63 (1.81, 3.82) [<0.001]	6.01 (2.81, 12.86) [<0.001]	0.42 (0.26, 0.58) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_cvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <=6.5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 40 (Visit 22)	27/116	23.3	5mg	18/42	42.9	1.84 (1.14, 2.98) [0.013]	2.47 (1.17, 5.22) [0.018]	0.20 (0.03, 0.36) [0.023]
			10mg	22/40	55.0	2.36 (1.53, 3.64) [<0.001]	4.03 (1.89, 8.59) [<0.001]	0.32 (0.14, 0.49) [<0.001]
			15mg	26/40	65.0	2.79 (1.87, 4.17) [<0.001]	6.12 (2.81, 13.35) [<0.001]	0.42 (0.25, 0.58) [<0.001]
Week 52 (Visit 23)	28/117	23.9	5mg	16/42	38.1	1.59 (0.96, 2.63) [0.070]	1.96 (0.92, 4.16) [0.081]	0.14 (-0.02, 0.31) [0.094]
			10mg	19/39	48.7	2.04 (1.29, 3.21) [0.002]	3.02 (1.41, 6.44) [0.004]	0.25 (0.07, 0.42) [0.005]
			15mg	28/42	66.7	2.79 (1.89, 4.10) [<0.001]	6.36 (2.95, 13.72) [<0.001]	0.43 (0.27, 0.59) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_le6p5\_4arm\_cvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <5.7% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	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 10)	1/119	0.8	5mg	0/44	0.0	0.00 (0.00, ) [1.000]	- (-, -) [-]	-0.03 (-0.33, 0.27) [0.841]*
			10mg	0/44	0.0	0.00 (0.00, ) [1.000]	- (-, -) [-]	-0.03 (-0.33, 0.27) [0.841]*
			15mg	0/42	0.0	0.00 (0.00, ) [1.000]	- (-, -) [-]	-0.03 (-0.34, 0.28) [0.844]*
Week 8 (Visit 14)	1/121	0.8	5mg	0/41	0.0	0.00 (0.00, ) [1.000]	- (-, -) [-]	-0.03 (-0.34, 0.28) [0.847]*
			10mg	1/43	2.3	2.81 (0.18, 44.01) [0.461]	2.86 (0.17, 46.70) [0.461]	0.02 (-0.09, 0.12) [0.771]*
			15mg	1/43	2.3	2.81 (0.18, 44.01) [0.461]	2.86 (0.17, 46.70) [0.461]	0.02 (-0.09, 0.12) [0.771]*

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_cvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <5.7% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 12 (Visit 16)	1/120	0.8	5mg	0/43	0.0	0.00(0.00, ) [1.000]	- (-, -) [-]	-0.03(-0.34,0.27) [0.843]*
			10mg	1/43	2.3	2.79(0.18,43.65) [0.464]	2.83(0.17,46.32) [0.465]	0.02(-0.09,0.12) [0.773]*
			15mg	1/42	2.4	2.86(0.18,44.67) [0.454]	2.90(0.18,47.46) [0.455]	0.02(-0.09,0.12) [0.767]*
Week 16 (Visit 18)	1/121	0.8	5mg	1/43	2.3	2.81(0.18,44.01) [0.461]	2.86(0.17,46.70) [0.461]	0.01(-0.03,0.06) [0.539]
			10mg	3/43	7.0	8.44(0.90,79.00) [0.062]	9.00(0.91,88.99) [0.060]	0.06(-0.02,0.14) [0.121]
			15mg	2/43	4.7	5.63(0.52,60.51) [0.154]	5.85(0.52,66.26) [0.153]	0.04(-0.03,0.10) [0.249]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_cvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <5.7% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 20 (Visit 19)	3/118	2.5	5mg	3/42	7.1	2.81(0.59,13.38) [0.195]	2.95(0.57,15.22) [0.197]	0.05(-0.04,0.13) [0.277]
			10mg	4/42	9.5	3.75(0.87,16.05) [0.075]	4.04(0.86,18.84) [0.076]	0.07(-0.02,0.16) [0.142]
			15mg	4/43	9.3	3.66(0.85,15.69) [0.081]	3.93(0.84,18.35) [0.082]	0.07(-0.02,0.16) [0.147]
Week 24 (Visit 20)	1/117	0.9	5mg	2/42	4.8	5.57(0.52,59.86) [0.156]	5.80(0.51,65.70) [0.156]	0.04(-0.03,0.11) [0.250]
			10mg	3/43	7.0	8.16(0.87,76.37) [0.066]	8.70(0.88,86.04) [0.064]	0.06(-0.02,0.14) [0.124]
			15mg	8/43	18.6	21.77(2.80,168.96) [0.003]	26.51(3.21,219.34) [0.002]	0.18(0.06,0.30) [0.003]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_cvd.rtf

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

HbA1c targets - Proportion of patients with HbA1c <5.7% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro						
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c			
Week 40 (Visit 22)	1/116	0.9	5mg	3/42	7.1	8.29 (0.89, 77.48) [0.064]	8.85 (0.89, 87.54) [0.062]	0.06 (-0.02, 0.14) [0.122]			
			10mg	6/40	15.0				17.40 (2.16, 140.15) [0.007]	20.29 (2.36, 174.45) [0.006]	0.14 (0.03, 0.25) [0.013]
			15mg	9/40	22.5				26.10 (3.41, 199.62) [0.002]	33.39 (4.07, 273.66) [0.001]	0.22 (0.09, 0.35) [0.001]
Week 52 (Visit 23)	0/117	0.0	5mg	2/42	4.8	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]	0.07 (-0.13, 0.27) [0.502]*			
			10mg	4/39	10.3	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]	0.12 (-0.09, 0.33) [0.260]*			
			15mg	10/42	23.8	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]	0.25 (0.03, 0.48) [0.029]*			

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, adalc.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_cvd.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_alctarg\_lt5p7\_4arm\_cvd.rtf

**Anhang 4-H.6.2: Körpergewicht**

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4

13:54 28AUG2023

PDDM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Lispro	
		Baseline N	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N	Change from Baseline Nx LS mean (SE)
		Average (SD)		Average (SD)		Average (SD)		Average (SD)	
Weight (kg)	Week 4 (Visit 10)	44 88.56 (18.25)	44 -1.604 (0.192)	45 95.98 (18.96)	45 -1.505 (0.329)	43 95.00 (17.32)	43 -1.806 (0.260)	124 89.27 (14.63)	122 0.278 (0.157)
Weight (kg)	Week 8 (Visit 14)		43 -3.149 (0.307)		44 -3.508 (0.468)		43 -3.022 (0.344)		121 0.908 (0.224)
Weight (kg)	Week 12 (Visit 16)		43 -3.822 (0.440)		43 -4.551 (0.704)		43 -5.092 (0.475)		122 1.346 (0.264)
Weight (kg)	Week 16 (Visit 18)		43 -4.725 (0.515)		44 -5.576 (0.727)		43 -6.903 (0.759)		121 1.708 (0.304)
Weight (kg)	Week 20 (Visit 19)		43 -5.103 (0.585)		42 -6.359 (0.796)		43 -8.341 (0.859)		118 2.125 (0.316)

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 13:54 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Lispro	
		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline	
		N Average (SD)	Nx LS mean (SE)	N Average (SD)	Nx LS mean (SE)	N Average (SD)	Nx LS mean (SE)	N Average (SD)	Nx LS mean (SE)
Weight (kg)	Week 24 (Visit 20)	43	-5.732 (0.590)	43	-7.036 (0.856)	43	-9.224 (0.751)	117	2.130 (0.327)
Weight (kg)	Week 32 (Visit 21)	43	-6.072 (0.695)	41	-7.705 (0.890)	43	-10.068 (0.760)	118	2.545 (0.339)
Weight (kg)	Week 40 (Visit 22)	42	-6.519 (0.772)	40	-8.033 (1.005)	43	-10.899 (0.928)	116	2.433 (0.391)
Weight (kg)	Week 52 (Visit 23)	42	-6.443 (0.801)	39	-8.936 (1.045)	42	-12.127 (1.113)	117	2.551 (0.450)



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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 13:54 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt A vs. Trt D  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Trt B vs. Trt D  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt D  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]
Weight (kg)	Week 4 (Visit 10)	-1.883 [-2.36;-1.41] <0.0001 -1.1609 [-1.53;-0.79]	-1.783 [-2.51;-1.06] <0.0001 -0.9543 [-1.31;-0.60]	-2.084 [-2.70;-1.47] <0.0001 -1.2096 [-1.58;-0.84]
Weight (kg)	Week 8 (Visit 14)	-4.057 [-4.79;-3.32] <0.0001 -1.7246 [-2.12;-1.33]	-4.417 [-5.45;-3.39] <0.0001 -1.6699 [-2.06;-1.28]	-3.930 [-4.75;-3.11] <0.0001 -1.6311 [-2.02;-1.24]
Weight (kg)	Week 12 (Visit 16)	-5.168 [-6.17;-4.17] <0.0001 -1.7764 [-2.17;-1.38]	-5.897 [-7.38;-4.41] <0.0001 -1.7165 [-2.11;-1.32]	-6.438 [-7.52;-5.36] <0.0001 -2.1682 [-2.59;-1.75]
Weight (kg)	Week 16 (Visit 18)	-6.433 [-7.60;-5.26] <0.0001 -1.9208 [-2.33;-1.52]	-7.284 [-8.84;-5.73] <0.0001 -1.9236 [-2.33;-1.52]	-8.611 [-10.23;-6.99] <0.0001 -2.2468 [-2.67;-1.82]
Weight (kg)	Week 20 (Visit 19)	-7.228 [-8.53;-5.93] <0.0001 -2.0394 [-2.45;-1.63]	-8.484 [-10.17;-6.79] <0.0001 -2.1458 [-2.57;-1.72]	-10.465 [-12.28;-8.66] <0.0001 -2.5336 [-2.98;-2.09]

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

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 13:54 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
		Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]
Weight (kg)	Week 24 (Visit 20)	-7.862 [-9.18;-6.54] <0.0001 -2.1685 [-2.59;-1.75]	-9.166 [-10.97;-7.36] <0.0001 -2.1885 [-2.61;-1.76]	-11.354 [-12.97;-9.73] <0.0001 -2.8738 [-3.34;-2.40]
Weight (kg)	Week 32 (Visit 21)	-8.617 [-10.13;-7.10] <0.0001 -2.1926 [-2.62;-1.77]	-10.250 [-12.13;-8.37] <0.0001 -2.3914 [-2.83;-1.95]	-12.614 [-14.26;-10.97] <0.0001 -3.1030 [-3.59;-2.62]
Weight (kg)	Week 40 (Visit 22)	-8.951 [-10.65;-7.26] <0.0001 -2.0184 [-2.44;-1.60]	-10.466 [-12.60;-8.34] <0.0001 -2.1588 [-2.59;-1.73]	-13.331 [-15.32;-11.34] <0.0001 -2.7852 [-3.25;-2.32]
Weight (kg)	Week 52 (Visit 23)	-8.994 [-10.79;-7.19] <0.0001 -1.8170 [-2.22;-1.41]	-11.486 [-13.73;-9.24] <0.0001 -2.1586 [-2.59;-1.72]	-14.677 [-17.05;-12.30] <0.0001 -2.6333 [-3.09;-2.18]

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error; CVD = cardiovascular disease  
a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model  
Trt A=TZP 5mg; Trt B=TZP 10mg; Trt C=TZP 15mg; Trt D=Lispro  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
For treatment differences, the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country, baseline HbA1c (<=8.5%, >8.5% [ $\leq 69$ ,  $>69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects, and body weight at baseline as a covariate.  
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wt\_mmr\_4arm\_cvd.sas  
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wt\_mmr\_4arm\_cvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro						
	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 10)	1/122	0.8	5mg	0/44	0.0	0.00 (0.00, ) [1.000]	- (-, -) [-]	-0.03 (-0.33, 0.27) [0.842]*			
			10mg	3/45	6.7				8.13 (0.87, 76.19) [0.066]	8.64 (0.88, 85.37) [0.065]	0.06 (-0.05, 0.17) [0.306]*
			15mg	1/43	2.3				2.84 (0.18, 44.38) [0.457]	2.88 (0.18, 47.09) [0.458]	0.02 (-0.09, 0.12) [0.770]*
Week 8 (Visit 14)	3/121	2.5	5mg	9/43	20.9	8.44 (2.40, 29.74) [<0.001]	10.41 (2.67, 40.61) [<0.001]	0.18 (0.06, 0.31) [0.004]			
			10mg	14/44	31.8				12.83 (3.87, 42.53) [<0.001]	18.36 (4.95, 68.01) [<0.001]	0.29 (0.15, 0.43) [<0.001]
			15mg	7/43	16.3				6.57 (1.78, 24.26) [0.005]	7.65 (1.88, 31.11) [0.004]	0.14 (0.02, 0.25) [0.017]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_cvd.rtf

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

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 12 (Visit 16)	3/122	2.5	5mg	18/43	41.9	17.02(5.27,54.95) [<0.001]	28.56(7.81,104.39) [<0.001]	0.39(0.24,0.54) [<0.001]
			10mg	29/43	67.4	27.43(8.80,85.47) [<0.001]	82.17(22.14,304.93) [<0.001]	0.65(0.51,0.79) [<0.001]
			15mg	27/43	62.8	25.53(8.16,79.92) [<0.001]	66.94(18.21,246.10) [<0.001]	0.60(0.46,0.75) [<0.001]
Week 16 (Visit 18)	4/121	3.3	5mg	23/43	53.5	16.18(5.93,44.12) [<0.001]	33.64(10.51,107.61) [<0.001]	0.50(0.35,0.65) [<0.001]
			10mg	31/44	70.5	21.31(7.98,56.93) [<0.001]	69.75(21.25,228.94) [<0.001]	0.67(0.53,0.81) [<0.001]
			15mg	31/43	72.1	21.81(8.17,58.19) [<0.001]	75.56(22.79,250.59) [<0.001]	0.69(0.55,0.83) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 20 (Visit 19)	5/118	4.2	5mg	27/43	62.8	14.82(6.10,36.02) [<0.001]	38.14(12.84,113.25) [<0.001]	0.59(0.44,0.73) [<0.001]
			10mg	31/42	73.8	17.42(7.25,41.85) [<0.001]	63.69(20.59,197.04) [<0.001]	0.70(0.56,0.83) [<0.001]
			15mg	33/43	76.7	18.11(7.56,43.38) [<0.001]	74.58(23.82,233.53) [<0.001]	0.73(0.59,0.86) [<0.001]
Week 24 (Visit 20)	7/117	6.0	5mg	28/43	65.1	10.88(5.14,23.06) [<0.001]	29.33(10.92,78.82) [<0.001]	0.59(0.44,0.74) [<0.001]
			10mg	31/43	72.1	12.05(5.74,25.31) [<0.001]	40.60(14.73,111.88) [<0.001]	0.66(0.52,0.80) [<0.001]
			15mg	37/43	86.0	14.38(6.94,29.79) [<0.001]	96.90(30.61,306.75) [<0.001]	0.80(0.69,0.91) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 32 (Visit 21)	5/118	4.2	5mg	28/43	65.1	15.37(6.34,37.24) [<0.001]	42.19(14.14,125.91) [<0.001]	0.61(0.46,0.76) [<0.001]
			10mg	29/41	70.7	16.69(6.92,40.25) [<0.001]	54.62(17.82,167.43) [<0.001]	0.66(0.52,0.81) [<0.001]
			15mg	38/43	88.4	20.86(8.79,49.51) [<0.001]	171.76(47.14,625.80) [<0.001]	0.84(0.74,0.94) [<0.001]
Week 40 (Visit 22)	7/116	6.0	5mg	28/42	66.7	11.05(5.22,23.37) [<0.001]	31.14(11.48,84.47) [<0.001]	0.61(0.46,0.76) [<0.001]
			10mg	29/40	72.5	12.01(5.71,25.26) [<0.001]	41.05(14.62,115.26) [<0.001]	0.66(0.52,0.81) [<0.001]
			15mg	37/43	86.0	14.26(6.88,29.53) [<0.001]	96.02(30.33,304.00) [<0.001]	0.80(0.69,0.91) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=5% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 52 (Visit 23)	9/117	7.7	5mg	26/42	61.9	8.05 (4.11,15.74) [<0.001]	19.50 (7.75,49.03) [<0.001]	0.54 (0.39,0.70) [<0.001]
			10mg	30/39	76.9	10.00 (5.22,19.17) [<0.001]	40.00 (14.59,109.67) [<0.001]	0.69 (0.55,0.83) [<0.001]
			15mg	37/42	88.1	11.45 (6.05,21.66) [<0.001]	88.80 (27.97,281.91) [<0.001]	0.80 (0.69,0.91) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment  
 A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d05\_4arm\_cvd.rtf



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=10% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	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 10)	0/122	0.0	5mg	0/44	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
			10mg	0/45	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
			15mg	0/43	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
Week 8 (Visit 14)	0/121	0.0	5mg	0/43	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.00(-0.35,0.35)[1.000]*
			10mg	2/44	4.5	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.07(-0.13,0.27)[0.507]*
			15mg	0/43	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.00(-0.35,0.35)[1.000]*

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=10% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro					
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c		
Week 12 (Visit 16)	0/122	0.0	5mg	1/43	2.3	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.05(-0.15,0.24)[0.648]*		
			10mg	3/43	7.0				-(-,-)[-]	0.09(-0.11,0.29)[0.379]*
			15mg	1/43	2.3				-(-,-)[-]	0.05(-0.15,0.24)[0.648]*
Week 16 (Visit 18)	1/121	0.8	5mg	5/43	11.6	14.07(1.69,117.06)[0.014]	15.79(1.79,139.37)[0.013]	0.11(0.01,0.21)[0.029]		
			10mg	5/44	11.4	13.75(1.65,114.45)[0.015]	15.38(1.74,135.72)[0.014]	0.11(0.01,0.20)[0.030]		
			15mg	12/43	27.9	33.77(4.52,252.04)<0.001]	46.45(5.82,371.03)<0.001]	0.27(0.14,0.41)<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=10% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 20 (Visit 19)	0/118	0.0	5mg	7/43	16.3	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.18(-0.04,0.40)[0.104]*
			10mg	10/42	23.8	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.25(0.03,0.48)[0.028]*
			15mg	16/43	37.2	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.38(0.15,0.61)[0.001]*
Week 24 (Visit 20)	0/117	0.0	5mg	11/43	25.6	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.27(0.04,0.49)[0.020]*
			10mg	14/43	32.6	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.33(0.10,0.56)[0.004]*
			15mg	23/43	53.5	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.53(0.30,0.77)[<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=10% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 32 (Visit 21)	1/118	0.8	5mg	12/43	27.9	32.93(4.41,245.74) [<0.001]	45.29(5.67,361.82) [<0.001]	0.27(0.14,0.41) [<0.001]
			10mg	16/41	39.0	46.05(6.30,336.47) [<0.001]	74.88(9.49,591.00) [<0.001]	0.38(0.23,0.53) [<0.001]
			15mg	27/43	62.8	74.09(10.38,528.73) [<0.001]	197.44(25.08,1554.00) [<0.001]	0.62(0.47,0.76) [<0.001]
Week 40 (Visit 22)	1/116	0.9	5mg	9/42	21.4	24.86(3.25,190.33) [0.002]	31.36(3.83,256.61) [0.001]	0.21(0.08,0.33) [0.001]
			10mg	17/40	42.5	49.30(6.78,358.68) [<0.001]	85.00(10.77,670.84) [<0.001]	0.42(0.26,0.57) [<0.001]
			15mg	25/43	58.1	67.44(9.42,482.59) [<0.001]	159.72(20.37,1252.67) [<0.001]	0.57(0.42,0.72) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=10% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 52 (Visit 23)	3/117	2.6	5mg	12/42	28.6	11.14(3.31,37.56) [<0.001]	15.20(4.03,57.33) [<0.001]	0.26(0.12,0.40) [<0.001]
			10mg	19/39	48.7	19.00(5.94,60.76) [<0.001]	36.10(9.77,133.40) [<0.001]	0.46(0.30,0.62) [<0.001]
			15mg	28/42	66.7	26.00(8.34,81.07) [<0.001]	76.00(20.43,282.71) [<0.001]	0.64(0.50,0.79) [<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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d10\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=15% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	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 10)	0/122	0.0	5mg	0/44	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]
			10mg	0/45	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]
			15mg	0/43	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]
Week 8 (Visit 14)	0/121	0.0	5mg	0/43	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]
			10mg	0/44	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]
			15mg	0/43	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=15% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 12 (Visit 16)	0/122	0.0	5mg	0/43	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]
			10mg	0/43	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]
			15mg	0/43	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]
Week 16 (Visit 18)	0/121	0.0	5mg	0/43	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.00 (-0.35,0.35) [1.000]*
			10mg	1/44	2.3	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.05 (-0.15,0.24) [0.652]*
			15mg	1/43	2.3	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.05 (-0.15,0.24) [0.649]*

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=15% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 20 (Visit 19)	0/118	0.0	5mg	0/43	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.00 (-0.35,0.35) [1.000]*
			10mg	3/42	7.1	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.09 (-0.11,0.30) [0.379]*
			15mg	5/43	11.6	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.13 (-0.08,0.35) [0.209]*
Week 24 (Visit 20)	0/117	0.0	5mg	1/43	2.3	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.05 (-0.15,0.25) [0.653]*
			10mg	4/43	9.3	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.11 (-0.10,0.32) [0.289]*
			15mg	9/43	20.9	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.22 (0.00,0.44) [0.048]*

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_cvd.rtf



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=15% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 32 (Visit 21)	0/118	0.0	5mg	4/43	9.3	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.09(-0.13,0.32)[0.419]**
			10mg	5/41	12.2	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.12(-0.11,0.35)[0.301]**
			15mg	12/43	27.9	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.28(0.03,0.53)[0.027]**
Week 40 (Visit 22)	0/116	0.0	5mg	5/42	11.9	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.12(-0.09,0.33)[0.259]**
			10mg	9/40	22.5	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.23(0.00,0.45)[0.048]**
			15mg	13/43	30.2	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.30(0.07,0.53)[0.009]**

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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_cvd.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight loss targets - Proportion of patients with decrease in weight of >=15% from baseline  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 01:11 29AUG2023  
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Lispro (N=124)		TZP 5/10/15mg (N=132)		Comparison vs. Insulin Lispro			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 52 (Visit 23)	1/117	0.9	5mg	4/42	9.5	11.14(1.28,96.89) [0.029]	12.21(1.32,112.62) [0.027]	0.09(0.00,0.18) [0.060]
			10mg	7/39	17.9	21.00(2.67,165.38) [0.004]	25.37(3.01,213.85) [0.003]	0.17(0.05,0.29) [0.006]
			15mg	16/42	38.1	44.57(6.10,325.83) <0.001]	71.38(9.06,562.64) <0.001]	0.37(0.22,0.52) <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.

Note 4: History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = 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 = 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 = Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl3.sas7bdat, advs.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_cvd.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wttarg\_d15\_4arm\_cvd.rtf

### **Anhang 4-H.6.3: Renale Morbidität**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Composite kidney endpoint - Time-to-event analysis of composite kidney endpoint  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 01:11 29AUG2  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)		Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a	p-value*b
-----					
All patients in the population					
Overall	14/124 (11.3)	TZP 5mg	2/45 (4.4)	0.40 [0.09; 1.76]	0.2248
		TZP 10mg	3/45 (6.7)	0.60 [0.17; 2.09]	0.4240
		TZP 15mg	3/43 (7.0)	0.59 [0.17; 2.06]	0.4078

-----  
 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 Lispro 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

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Composite kidney endpoint is composed of the following: instance of new macroalbuminuria reduction in eGFR by >=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/1.73m<sup>2</sup>, 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/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_tte\_compkid\_4arm\_cvd.sas

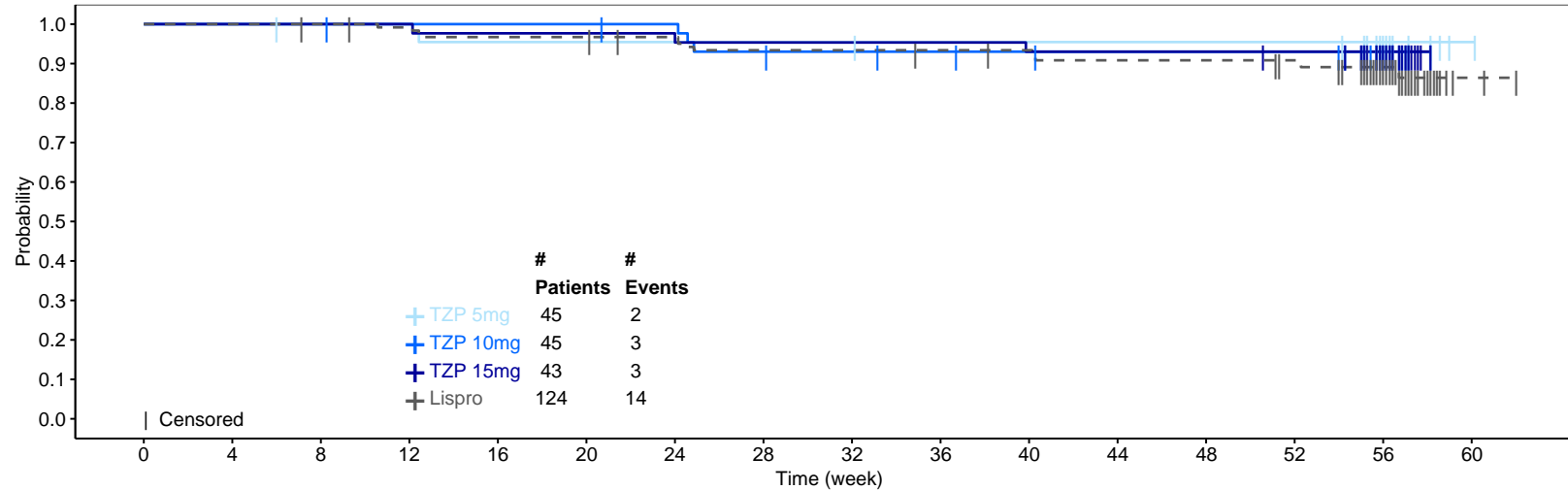
Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_tte\_compkid\_4arm\_cvd.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Composite kidney endpoint - Kaplan-Meier plot of composite kidney endpoint  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 4:56 28AUG2023  
 PDPM



	# At Risk															
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
TZP 5mg	45	45	44	44	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	31	1
TZP 10mg	45	45	45	44	44	44	43	40	39	38	37	36	36	36	29	0
TZP 15mg	43	43	43	43	42	42	42	41	41	41	40	40	40	39	31	0
Lispro	124	124	123	121	118	118	116	112	112	111	110	107	107	105	80	2

Abbreviations: TZP = Tirzepatide; CVD = cardiovascular disease  
 Composite kidney endpoint is composed of the following: instance of new macroalbuminuria, reduction in eGFR by >=40% compared to baseline, end-stage renal disease, renal death. History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
 End-stage renal disease is itself a composite endpoint and is comprised of: eGFR <15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 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/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/f\_gba\_kmplot\_compkid\_4arm\_cvd.R  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/f\_gba\_kmplot\_compkid\_4arm\_cvd.docx  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.6.4: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS**EQ-5D VAS - improvements - Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of  $\geq 15$  points from baseline

Page 1 of 1

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

13:53 28AUG2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms	Comparison vs Lispro			
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS						
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of $\geq 15$ points						
Overall						
	17/124 (13.71)	TZP 5mg	8/44 (18.18)	1.326 [0.616, 2.855] 0.4681	1.399 [0.557, 3.514] 0.4681	0.045 [-0.084, 0.174] 0.4681
	17/124 (13.71)	TZP 10mg	13/45 (28.89)	2.107 [1.115, 3.982] 0.0383	2.557 [1.123, 5.823] 0.0383	0.152 [0.006, 0.297] 0.0383
	17/124 (13.71)	TZP 15mg	15/43 (34.88)	2.544 [1.394, 4.643] 0.0059	3.372 [1.501, 7.575] 0.0059	0.212 [0.057, 0.367] 0.0059

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_eq5d\_i15\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i15\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.6.5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36**

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:55 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of >= 5 points						
Overall						
	24/124 (19.35)	TZP 5mg	13/44 (29.55)	1.527 [0.854, 2.728] 0.2035	1.747 [0.796, 3.835] 0.2035	0.102 [-0.050, 0.254] 0.2035
	24/124 (19.35)	TZP 10mg	11/45 (24.44)	1.263 [0.675, 2.364] 0.5210	1.348 [0.598, 3.039] 0.5210	0.051 [-0.093, 0.194] 0.5210
	24/124 (19.35)	TZP 15mg	13/43 (30.23)	1.562 [0.875, 2.787] 0.1428	1.806 [0.821, 3.973] 0.1428	0.109 [-0.045, 0.263] 0.1428



Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of  $\geq 9.6$  points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:53 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of $\geq 9.6$ points						
Overall						
	7/124 (5.65)	TZP 5mg	4/44 (9.09)	1.610 [0.495, 5.237] 0.4810	1.671 [0.465, 6.011] 0.4810	0.034 [-0.060, 0.129] 0.4810
	7/124 (5.65)	TZP 10mg	8/45 (17.78)	3.149 [1.211, 8.186] 0.0274	3.614 [1.228, 10.638] 0.0274	0.121 [0.002, 0.240] 0.0274
	7/124 (5.65)	TZP 15mg	9/43 (20.93)	3.708 [1.470, 9.349] 0.0063	4.424 [1.534, 12.757] 0.0063	0.153 [0.025, 0.281] 0.0063

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:53 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 5 points						
Overall						
	18/124 (14.52)	TZP 5mg 9/44 (20.45)	1.409 [0.684, 2.902] 0.3497	1.514 [0.624, 3.675] 0.3497	0.059 [-0.075, 0.194] 0.3497	
	18/124 (14.52)	TZP 10mg 13/45 (28.89)	1.990 [1.064, 3.724] 0.0430	2.392 [1.058, 5.408] 0.0430	0.144 [-0.002, 0.290] 0.0430	
	18/124 (14.52)	TZP 15mg 15/43 (34.88)	2.403 [1.331, 4.339] 0.0069	3.155 [1.415, 7.034] 0.0069	0.204 [0.048, 0.359] 0.0069	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of  $\geq 9.7$  points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:53 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of $\geq 9.7$ points						
Overall						
	10/124 (8.06)	TZP 5mg 3/44 (6.82)	0.845 [0.244, 2.932] >.9999	0.834 [0.219, 3.181] >.9999	-0.012 [-0.101, 0.076] >.9999	
	10/124 (8.06)	TZP 10mg 5/45 (11.11)	1.378 [0.498, 3.813] 0.5477	1.425 [0.459, 4.422] 0.5477	0.030 [-0.073, 0.134] 0.5477	
	10/124 (8.06)	TZP 15mg 6/43 (13.95)	1.730 [0.669, 4.478] 0.3654	1.849 [0.629, 5.432] 0.3654	0.059 [-0.055, 0.173] 0.3654	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form role-emotional domain scores (norm-based) of >=6.9 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:54 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Role-Emotional domain score of >= 6.9 points						
Overall						
	27/124 (21.77)	TZP 5mg 9/44 (20.45)	0.939 [0.480, 1.838] >.9999	0.924 [0.396, 2.156] >.9999	-0.013 [-0.153, 0.126] >.9999	
	27/124 (21.77)	TZP 10mg 15/45 (33.33)	1.531 [0.900, 2.604] 0.1583	1.796 [0.847, 3.812] 0.1583	0.116 [-0.040, 0.271] 0.1583	
	27/124 (21.77)	TZP 15mg 12/43 (27.91)	1.282 [0.714, 2.300] 0.4105	1.391 [0.630, 3.068] 0.4105	0.061 [-0.091, 0.214] 0.4105	



Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36emrl\_improv\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36emrl\_improv\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 general health domain scores (norm-based) of >=6.6 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:54 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 of General Health domain score >= 6.6 points						
Overall						
	16/124 (12.90)	TZP 5mg	17/44 (38.64)	2.994 [1.660, 5.400] 0.0006	4.250 [1.905, 9.482] 0.0006	0.257 [0.102, 0.413] 0.0006
	16/124 (12.90)	TZP 10mg	16/45 (35.56)	2.756 [1.507, 5.037] 0.0017	3.724 [1.665, 8.331] 0.0017	0.227 [0.075, 0.378] 0.0017
	16/124 (12.90)	TZP 15mg	18/43 (41.86)	3.244 [1.821, 5.778] 0.0001	4.860 [2.180, 10.835] 0.0001	0.290 [0.131, 0.448] 0.0001

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36genh\_improv\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36genh\_improv\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form mental health domain scores (norm-based) of  $\geq 7.4$  points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:55 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Mental Health domain score of $\geq 7.4$ points						
Overall						
	15/124 (12.10)	TZP 5mg 10/44 (22.73)	1.879 [0.912, 3.869] 0.1364	2.137 [0.879, 5.194] 0.1364	0.106 [-0.030, 0.243] 0.1364	
	15/124 (12.10)	TZP 10mg 12/45 (26.67)	2.204 [1.119, 4.343] 0.0317	2.642 [1.126, 6.202] 0.0317	0.146 [0.004, 0.287] 0.0317	
	15/124 (12.10)	TZP 15mg 14/43 (32.56)	2.691 [1.419, 5.107] 0.0043	3.508 [1.521, 8.090] 0.0043	0.205 [0.053, 0.356] 0.0043	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mh\_improv\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mh\_improv\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 bodily pain domain scores (norm-based) of >=5.9 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:53 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Bodily Pain domain score of >= 5.9 points						
Overall						
	21/124 (16.94)	TZP 5mg 11/44 (25.00)	1.476 [0.776, 2.809] 0.2669	1.635 [0.714, 3.743] 0.2669	0.081 [-0.063, 0.225] 0.2669	
	21/124 (16.94)	TZP 10mg 15/45 (33.33)	1.968 [1.115, 3.474] 0.0323	2.452 [1.127, 5.336] 0.0323	0.164 [0.011, 0.317] 0.0323	
	21/124 (16.94)	TZP 15mg 15/43 (34.88)	2.060 [1.171, 3.622] 0.0182	2.628 [1.201, 5.751] 0.0182	0.179 [0.022, 0.336] 0.0182	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pain\_improv\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pain\_improv\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 role-physical domain scores (norm-based) of >=5.3 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:54 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Role-Physical domain score of >= 5.3 points						
Overall						
	30/124 (24.19)	TZP 5mg	11/44 (25.00)	1.033 [0.568, 1.881] >.9999	1.044 [0.471, 2.317] >.9999	0.008 [-0.140, 0.157] >.9999
	30/124 (24.19)	TZP 10mg	9/45 (20.00)	0.827 [0.426, 1.603] 0.6812	0.783 [0.339, 1.811] 0.6812	-0.042 [-0.181, 0.097] 0.6812
	30/124 (24.19)	TZP 15mg	12/43 (27.91)	1.153 [0.651, 2.045] 0.6846	1.213 [0.554, 2.654] 0.6846	0.037 [-0.117, 0.191] 0.6846



Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36phrl\_improv\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36phrl\_improv\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form physical functioning domain scores (norm-based) of >=5.8 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:55 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms	Comparison vs Lispro			
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Physical Functioning domain score of >= 5.8 points						
Overall						
	21/124 (16.94)	TZP 5mg	5/44 (11.36)	0.671 [0.269, 1.671] 0.4721	0.629 [0.222, 1.784] 0.4721	-0.056 [-0.170, 0.059] 0.4721
	21/124 (16.94)	TZP 10mg	9/45 (20.00)	1.181 [0.585, 2.384] 0.6529	1.226 [0.515, 2.922] 0.6529	0.031 [-0.104, 0.165] 0.6529
	21/124 (16.94)	TZP 15mg	6/43 (13.95)	0.824 [0.356, 1.905] 0.8112	0.795 [0.298, 2.123] 0.8112	-0.030 [-0.153, 0.093] 0.8112

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36phys\_improv\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36phys\_improv\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form social functioning domain scores (norm-based) of >=5.9 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:52 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Social Functioning domain score of >= 5.9 points						
Overall						
	22/124 (17.74)	TZP 5mg	11/44 (25.00)	1.409 [0.745, 2.664] 0.3767	1.545 [0.678, 3.521] 0.3767	0.073 [-0.072, 0.217] 0.3767
	22/124 (17.74)	TZP 10mg	14/45 (31.11)	1.754 [0.985, 3.122] 0.0875	2.094 [0.958, 4.574] 0.0875	0.134 [-0.017, 0.285] 0.0875
	22/124 (17.74)	TZP 15mg	10/43 (23.26)	1.311 [0.676, 2.542] 0.5004	1.405 [0.604, 3.268] 0.5004	0.055 [-0.088, 0.198] 0.5004

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36soc\_improv\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36soc\_improv\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form vitality domain scores (norm-based) of >=6.5 points from baseline to week 52  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:52 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms	Comparison vs Lispro			
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 Vitality domain score of >= 6.5 points						
Overall						
	20/124 (16.13)	TZP 5mg	8/44 (18.18)	1.127 [0.536, 2.373] 0.8146	1.156 [0.468, 2.852] 0.8146	0.021 [-0.111, 0.152] 0.8146
	20/124 (16.13)	TZP 10mg	10/45 (22.22)	1.378 [0.699, 2.715] 0.3687	1.486 [0.635, 3.477] 0.3687	0.061 [-0.077, 0.199] 0.3687
	20/124 (16.13)	TZP 15mg	11/43 (25.58)	1.586 [0.829, 3.035] 0.1782	1.788 [0.775, 4.122] 0.1782	0.095 [-0.051, 0.240] 0.1782

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36vita\_improv\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36vita\_improv\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.6.6: Jegliche unerwünschte Ereignisse**

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:15 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAE ADVERSE EVENTS						
Overall						
	18/124 (14.52)	TZP 5mg 6/45 (13.33)	0.919 [0.389, 2.168] >.9999	0.906 [0.335, 2.448] >.9999	-0.012 [-0.129, 0.105] >.9999	
	18/124 (14.52)	TZP 10mg 8/45 (17.78)	1.225 [0.573, 2.618] 0.6325	1.273 [0.511, 3.173] 0.6325	0.033 [-0.095, 0.160] 0.6325	
	18/124 (14.52)	TZP 15mg 2/43 (4.65)	0.320 [0.078, 1.324] 0.1055	0.287 [0.064, 1.293] 0.1055	-0.099 [-0.187, -0.010] 0.1055	



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sae\_4arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sae\_4arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:15 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms	Comparison vs Lispro			
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Discontinuation of study drug due to AEs						
I8F-MC-GPHD Discontinuation of study drug due to AEs ADVERSE EVENTS						
Overall						
	1/124 (0.81)	TZP 5mg	4/45 (8.89)	11.022 [1.265, 96.016] 0.0182	12.000 [1.304, 110.447] 0.0182	0.081 [-0.004, 0.165] 0.0182
	1/124 (0.81)	TZP 10mg	4/45 (8.89)	11.022 [1.265, 96.016] 0.0182	12.000 [1.304, 110.447] 0.0182	0.081 [-0.004, 0.165] 0.0182
	1/124 (0.81)	TZP 15mg	2/43 (4.65)	5.767 [0.536, 62.022] 0.1631	6.000 [0.530, 67.904] 0.1631	0.038 [-0.026, 0.103] 0.1631

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_dae\_4arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_dae\_4arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-H.6.7: UE von besonderem Interesse**

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:53 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Severe hypoglycaemia						
I8F-MC-GPHD Severe hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	3/124 (2.42)	TZP 5mg	0/45 (0.00)	0.391 [0.021, 7.421] 0.5657	0.381 [0.019, 7.531] 0.5657	-0.024 [-0.051, 0.003] 0.5657
	3/124 (2.42)	TZP 10mg	0/45 (0.00)	0.391 [0.021, 7.421] 0.5657	0.381 [0.019, 7.531] 0.5657	-0.024 [-0.051, 0.003] 0.5657
	3/124 (2.42)	TZP 15mg	0/43 (0.00)	0.409 [0.022, 7.757] 0.5699	0.399 [0.020, 7.882] 0.5699	-0.024 [-0.051, 0.003] 0.5699

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_sev\_bin\_4arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_sev\_bin\_4arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nocturnal severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 Proportion of patients with nocturnal severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:53 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Nocturnal severe hypoglycaemia						
I8F-MC-GPHD Nocturnal severe hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	1/124 (0.81)	TZP 5mg	0/45 (0.00)	0.912 [0.038, 21.989] >.9999	0.905 [0.036, 22.613] >.9999	-0.008 [-0.024, 0.008] >.9999
	1/124 (0.81)	TZP 10mg	0/45 (0.00)	0.912 [0.038, 21.989] >.9999	0.905 [0.036, 22.613] >.9999	-0.008 [-0.024, 0.008] >.9999
	1/124 (0.81)	TZP 15mg	0/43 (0.00)	0.954 [0.040, 22.986] >.9999	0.946 [0.038, 23.667] >.9999	-0.008 [-0.024, 0.008] >.9999

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_nochypo\_sev\_bin\_4arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_nochypo\_sev\_bin\_4arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Hyperglycaemia (severe, persistent, requiring rescue therapy)**

Proportion of patients with severe, persistent hyperglycaemia requiring rescue therapy (any TEAE)

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	TZP arms arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Hyperglycaemia (severe, persistent, requiring rescue therapy)						
I8F-MC-GPHD Hyperglycaemia (severe, persistent, requiring rescue therapy) I8F-MC-GPHD						
Overall						
	1/124 (0.81)	TZP 5mg	1/45 (2.22)	2.756 [0.176, 43.136] 0.4628	2.795 [0.171, 45.655] 0.4628	0.014 [-0.032, 0.060] 0.4628
	1/124 (0.81)	TZP 10mg	0/45 (0.00)	0.912 [0.038, 21.989] >.9999	0.905 [0.036, 22.613] >.9999	-0.008 [-0.024, 0.008] >.9999
	1/124 (0.81)	TZP 15mg	0/43 (0.00)	0.954 [0.040, 22.986] >.9999	0.946 [0.038, 23.667] >.9999	-0.008 [-0.024, 0.008] >.9999



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

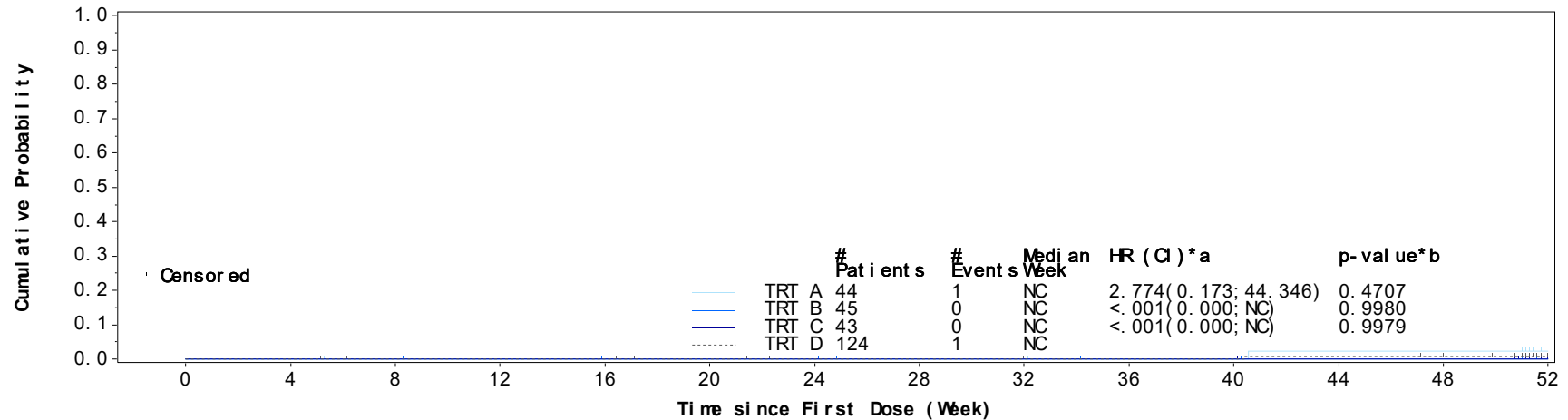
\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_hyperg\_ae\_4arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_hyperg\_ae\_4arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier plot of Time to Initiation of Rescue Therapy for Severe Persistent Hyperglycaemia  
 4-arm: T2P 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPGD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:19 28AUG2023  
 PDPM



At Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
TRT A	44	44	43	43	43	43	43	43	43	42	42	41	41	29
TRT B	45	45	45	44	43	43	43	41	41	40	40	39	39	30
TRT C	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	42	42	31
TRT D	124	124	122	122	122	120	118	118	118	117	117	116	115	92

Abbreviations: HR = hazard ratio; NC = not calculable; TRT A = T2P 5mg; TRT B = T2P 10mg; TRT C = T2P 15mg; TRT D = Lispro CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; Trt = treatment; T2P = tirzepatide; CVD = cardiovascular disease.  
 CI = confidence interval.

\*a HR - hazard ratio and 95% CI unstratified.

\*b WALD p-value (2 sided) for comparison of treatment versus LISPRO from Cox proportional-hazards model.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/programs/stat/tfl/f gba kmplot sevhyperg 4arm cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta t2d/surpass6 amnog/output/shared/f gba kmplot sevhyperg 4arm cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:52 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia						
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	55/124 (44.35)	TZP 5mg 6/45 (13.33)	0.301 [0.139, 0.650] 0.0001	0.193 [0.076, 0.489] 0.0001	-0.310 [-0.443, -0.178] 0.0001	
	55/124 (44.35)	TZP 10mg 1/45 (2.22)	0.050 [0.007, 0.351] <.0001	0.029 [0.004, 0.214] <.0001	-0.421 [-0.519, -0.324] <.0001	
	55/124 (44.35)	TZP 15mg 4/43 (9.30)	0.210 [0.081, 0.544] <.0001	0.129 [0.043, 0.382] <.0001	-0.351 [-0.474, -0.227] <.0001	

```
Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.  
History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.  
  
*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.  
*b - n/a  
  
Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass6_amnog/programs/stat/tfl/t_gba_hypo_nsd54_bin_4arm_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass6_amnog/output/shared/t_gba_hypo_nsd54_bin_4arm_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f_mc_gphd/final/data/analysis/shared
```

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:52 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia						
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	83/124 (66.94)	TZP 5mg	11/45 (24.44)	0.365 [0.215, 0.619] <.0001	0.160 [0.074, 0.347] <.0001	-0.425 [-0.575, -0.275] <.0001
	83/124 (66.94)	TZP 10mg	11/45 (24.44)	0.365 [0.215, 0.619] <.0001	0.160 [0.074, 0.347] <.0001	-0.425 [-0.575, -0.275] <.0001
	83/124 (66.94)	TZP 15mg	10/43 (23.26)	0.347 [0.199, 0.606] <.0001	0.150 [0.067, 0.333] <.0001	-0.437 [-0.588, -0.286] <.0001

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_nsd70\_bin\_4arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_nsd70\_bin\_4arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nocturnal non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <54 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with nocturnal non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <54 mg/dL)  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:52 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Nocturnal non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <54 mg/dL)						
I8F-MC-GPHD Nocturnal non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <54 mg/dL) HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	18/124 (14.52)	TZP 5mg	2/45 (4.44)	0.306 [0.074, 1.267] 0.1044	0.274 [0.061, 1.232] 0.1044	-0.101 [-0.187, -0.014] 0.1044
	18/124 (14.52)	TZP 10mg	1/45 (2.22)	0.153 [0.021, 1.114] 0.0265	0.134 [0.017, 1.034] 0.0265	-0.123 [-0.198, -0.047] 0.0265
	18/124 (14.52)	TZP 15mg	0/43 (0.00)	0.077 [0.005, 1.257] 0.0042	0.066 [0.004, 1.122] 0.0042	-0.145 [-0.207, -0.083] 0.0042

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; CVD = cardiovascular disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_nochypo\_nsd54\_bin\_4arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_nochypo\_nsd54\_bin\_4arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)

Page 1 of 1

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

14:12 28AUG2023

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Severe gastrointestinal events						
I8F-MC-GPHD Severe gastrointestinal events ADVERSE EVENTS						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP 5mg	0/45 (0.00)			
	0/124 (0.00)	TZP 10mg	1/45 (2.22)	8.209 [0.340, 197.898] 0.2663	8.393 [0.336, 209.828] 0.2663	0.022 [-0.021, 0.065] 0.2663
	0/124 (0.00)	TZP 15mg	0/43 (0.00)			

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_sevgi\_ae\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_sevgi\_ae\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (SAE)

Page 1 of 1

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

14:11 28AUG2023

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD Severe gastrointestinal events						
I8F-MC-GPHD Severe gastrointestinal events ADVERSE EVENTS						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP 5mg	0/45 (0.00)			
	0/124 (0.00)	TZP 10mg	1/45 (2.22)	8.209 [0.340, 197.898] 0.2663	8.393 [0.336, 209.828] 0.2663	0.022 [-0.021, 0.065] 0.2663
	0/124 (0.00)	TZP 15mg	0/43 (0.00)			

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_sevgi\_sae\_4arm\_cvd.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_sevgi\_sae\_4arm\_cvd.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nausea, vomiting, diarrhoea - Proportion of patients with nausea, vomiting or diarrhoea

Page 1 of 2

4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro

14:19 28AUG2023

(safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD GI Events Diarrhoea						
Overall						
	2/124 (1.61)	TZP 5mg	7/45 (15.56)	9.644 [2.080, 44.718] 0.0015	11.237 [2.239, 56.390] 0.0015	0.139 [0.031, 0.248] 0.0015
	2/124 (1.61)	TZP 10mg	2/45 (4.44)	2.756 [0.400, 18.985] 0.2884	2.837 [0.388, 20.767] 0.2884	0.028 [-0.036, 0.092] 0.2884
	2/124 (1.61)	TZP 15mg	2/43 (4.65)	2.884 [0.419, 19.848] 0.2732	2.976 [0.406, 21.804] 0.2732	0.030 [-0.036, 0.097] 0.2732
I8F-MC-GPHD GI Events Nausea						
Overall						
	1/124 (0.81)	TZP 5mg	7/45 (15.56)	19.289 [2.440, 152.455] 0.0004	22.658 [2.702, 190.022] 0.0004	0.147 [0.040, 0.255] 0.0004

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nausea, vomiting, diarrhoea - Proportion of patients with nausea, vomiting or diarrhoea  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 14:19 28AUG2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD GI Events	1/124 (0.81)	TZP 10mg	7/45 (15.56)	19.289 [2.440, 152.455] 0.0004	22.658 [2.702, 190.022] 0.0004	0.147 [0.040, 0.255] 0.0004
	1/124 (0.81)	TZP 15mg	5/43 (11.63)	14.419 [1.733, 119.983] 0.0046	16.184 [1.834, 142.832] 0.0046	0.108 [0.011, 0.205] 0.0046
I8F-MC-GPHD GI Events Vomiting						
Overall						
	0/124 (0.00)	TZP 5mg	1/45 (2.22)	8.209 [0.340, 197.898] 0.2663	8.393 [0.336, 209.828] 0.2663	0.022 [-0.021, 0.065] 0.2663
	0/124 (0.00)	TZP 10mg	1/45 (2.22)	8.209 [0.340, 197.898] 0.2663	8.393 [0.336, 209.828] 0.2663	0.022 [-0.021, 0.065] 0.2663
	0/124 (0.00)	TZP 15mg	1/43 (2.33)	8.586 [0.356, 206.871] 0.2575	8.788 [0.351, 219.841] 0.2575	0.023 [-0.022, 0.068] 0.2575

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_gi\_bin\_4arm\_cvd.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gi\_bin\_4arm\_cvd.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

## Anhang 4-I: Zusätzliche Analysen zu den gepoolten Tirzepatid-Studienarmen Gesamtpopulation SURPASS-6

### Anhang 4-I.1: Studiendesign und Studienpopulationen

#### Anhang 4-I.1.1: Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung

<b>Gesamtpopulation SURPASS-6 Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung Merkmal, n (%)</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N = 717)</b>	<b>Insulin lispro (N = 708)</b>
<b>Kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese<sup>a</sup></b>		
Ja	133 (18,5)	124 (17,5)
Nein	584 (81,5)	583 (82,3)
<b>Hypertonie</b>		
Ja	556 (77,5)	561 (79,2)
Nein	161 (22,5)	146 (20,6)
<b>Dyslipidämie</b>		
Ja	513 (71,5)	491 (69,4)
Nein	204 (28,5)	216 (30,5)
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>		
Ja	40 (5,6)	43 (6,1)
Nein	677 (94,4)	664 (93,8)
<b>Vorhofflimmern</b>		
Ja	17 (2,4)	15 (2,1)
Nein	700 (97,6)	692 (97,7)
<b>Retinopathie</b>		
Ja	112 (15,6)	109 (15,4)
Nein	605 (84,4)	598 (84,5)
<b>Vorangegangener Myokardinfarkt</b>		
Ja	37 (5,2)	41 (5,8)
Nein	680 (94,8)	666 (94,1)
<b>Vorangegangene koronare Revaskularisation</b>		
Ja	33 (4,6)	37 (5,2)
Nein	684 (95,4)	670 (94,6)
<b>Vorangegangene Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris</b>		
Ja	9 (1,3)	11 (1,6)
Nein	708 (98,7)	696 (98,3)
<b>Vorangegangene Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz</b>		
Ja	9 (1,3)	9 (1,3)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Gesamtpopulation SURPASS-6 Zusammenfassung der kardiovaskulären Risikobewertung Merkmal, n (%)</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N = 717)</b>	<b>Insulin lispro (N = 708)</b>
Nein	708 (98,7)	698 (98,6)
<b>Vorangegangener Schlaganfall</b>		
Ja	21 (2,9)	17 (2,4)
Nein	696 (97,1)	690 (97,5)
<b>Vorangegangene arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten</b>		
Ja	5 (0,7)	3 (0,4)
Nein	712 (99,3)	704 (99,4)
<b>Vorangegangene Karotis-Revaskularisation</b>		
Ja	4 (0,6)	2 (0,3)
Nein	713 (99,4)	705 (99,6)
<b>Vorangegangene transitorische ischämische Attacke</b>		
Ja	3 (0,4)	8 (1,1)
Nein	714 (99,6)	699 (98,7)
<b>Diabetische Dyslipidämie oder Notwendigkeit einer anderen Lipidtherapie</b>		
Ja	396 (55,2)	382 (54,0)
Nein	321 (44,8)	325 (45,9)
<b>Dokumentierte koronare Herzkrankheit</b>		
Ja	69 (9,6)	61 (8,6)
Nein	648 (90,4)	646 (91,2)
<b>Verwandte 1. Grades mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit</b>		
Ja	58 (8,1)	55 (7,8)
Nein	659 (91,9)	652 (92,1)
<b>Verwandte 1. Grades mit dokumentierter zerebrovaskulärer Erkrankung</b>		
Ja	49 (6,8)	44 (6,2)
Nein	668 (93,2)	663 (93,6)
a: Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale zu Studienbeginn: 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		
N: Anzahl der Patienten in der Population (SAS); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; SAS: Safety Analysis Set; TIA: Transitorische ischämische Attacke		

**Anhang 4-I.1.2: Demografische und krankheitsspezifische Merkmale**

<b>Gesamtpopulation SURPASS-6</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b>	<b>Insulin lispro</b>
<b>Demografische Merkmale</b>	<b>(N = 717)</b>	<b>(N = 711)</b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
Weiblich	426 (59,4)	398 (56,0)
Männlich	291 (40,6)	313 (44,0)
<b>Alter in Jahren</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
MW (SD)	58,6 (9,8)	59,0 (9,7)
Median	59,0	60,0
Min; Max	26; 87	27; 85
<b>Altersklasse, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
<65 Jahre	499 (69,6)	481 (67,7)
≥65 Jahre	218 (30,4)	230 (32,3)
<75 Jahre	696 (97,1)	689 (96,9)
≥75 Jahre	21 (2,9)	22 (3,1)
<b>Körpergewicht in kg</b>		
n <sup>a</sup>	717	708
MW (SD)	90,66 (18,48)	90,27 (17,68)
Median	88,80	88,90
Min; Max	46,6; 162,6	54,1; 150,7
<b>Körpergröße in cm</b>		
n <sup>a</sup>	717	708
MW (SD)	164,68 (10,11)	165,14 (10,42)
Median	164,00	164,00
Min; Max	139,0; 201,8	135,0; 198,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n <sup>a</sup>	717	708
MW (SD)	33,296 (5,373)	33,003 (5,152)
Median	32,550	32,285
Min, Max	22,70; 48,13	22,43; 47,03
<b>BMI-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
<27 kg/m <sup>2</sup>	75 (10,5)	72 (10,1)

<b>Gesamtpopulation SURPASS-6</b> <b>Demografische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> <b>(N = 717)</b>	<b>Insulin lispro</b> <b>(N = 711)</b>
≥27 kg/m <sup>2</sup>	642 (89,5)	639 (89,9)
n <sup>a</sup>	717	711
<30 kg/m <sup>2</sup>	210 (29,3)	232 (32,6)
≥30 bis <35 kg/m <sup>2</sup>	265 (37,0)	261 (36,7)
≥35 kg/m <sup>2</sup>	242 (33,8)	218 (30,7)
n <sup>a</sup>	717	711
<40 kg/m <sup>2</sup>	617 (86,1)	627 (88,2)
≥40 kg/m <sup>2</sup>	100 (13,9)	84 (11,8)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,1)	2 (0,3)
Asiatisch	4 (0,6)	4 (0,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	31 (4,3)	26 (3,7)
Weiß	674 (94,0)	671 (94,4)
Mehrere Ethnien	7 (1,0)	8 (1,1)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
Hispanisch oder Latino	439 (61,2)	446 (62,7)
Nicht-hispanisch und Nicht-Latino	275 (38,4)	261 (36,7)
Nicht berichtet	3 (0,4)	4 (0,6)
<b>Land, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
Argentinien	210 (29,3)	207 (29,1)
Belgien	1 (0,1)	1 (0,1)
Brasilien	140 (19,5)	141 (19,8)
Tschechische Republik	28 (3,9)	29 (4,1)
Deutschland	23 (3,2)	24 (3,4)
Griechenland	6 (0,8)	9 (1,3)
Ungarn	10 (1,4)	9 (1,3)
Italien	4 (0,6)	2 (0,3)
Mexiko	59 (8,2)	59 (8,3)
Rumänien	40 (5,6)	38 (5,3)
Russische Föderation	55 (7,7)	52 (7,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Gesamtpopulation SURPASS-6</b> <b>Demografische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> <b>(N = 717)</b>	<b>Insulin lispro</b> <b>(N = 711)</b>
Slowakei	44 (6,1)	39 (5,5)
Spanien	11 (1,5)	14 (2,0)
Türkei	2 (0,3)	2 (0,3)
Vereinigte Staaten	84 (11,7)	85 (12,0)
<b>Geographische Region, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
Europa	224 (31,2)	219 (30,8)
Lateinamerika	409 (57,0)	407 (57,2)
Vereinigte Staaten	84 (11,7)	85 (12,0)
n <sup>a</sup>	717	711
Nicht-OECD-Land	445 (62,1)	438 (61,6)
OECD-Land	272 (37,9)	273 (38,4)
a: Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht-fehlenden Daten, die bei Anteilswerten als Nenner verwendet wird. BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; SD: Standardabweichung		

<b>Gesamtpopulation SURPASS-6</b> <b>Krankheitsspezifische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> <b>(N = 717)</b>	<b>Insulin lispro</b> <b>(N = 711)</b>
<b>Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
MW (SD)	13,58 (7,23)	13,97 (7,35)
Median	12,40	13,15
Min; Max	0,6; 46,9	0,3; 50,2
<b>Dauer der T2DM-Erkrankung nach Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
≤10 Jahre	227 (31,7)	233 (32,8)
>10 Jahre	490 (68,3)	478 (67,2)
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
MW (SD)	135,49 (13,68)	135,58 (14,68)
Median	135,00	135,50
Min; Max	99,0; 189,5	88,5; 202,0

<b>Gesamtpopulation SURPASS-6 Krankheitsspezifische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N = 717)</b>	<b>Insulin lispro (N = 711)</b>
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
MW (SD)	79,51 (9,00)	79,69 (8,97)
Median	79,50	80,00
Min; Max	50,0; 107,5	50,0; 112,0
<b>Herzfrequenz (Schläge pro Minute)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
MW (SD)	75,71 (9,93)	75,52 (10,09)
Median	76,00	75,50
Min; Max	46,5; 119,0	41,5; 119,0
<b>Anwendung von Metformin, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
Nein	119 (16,6)	103 (14,5)
Ja	598 (83,4)	608 (85,5)
<b>Nüchternserumglukose (mg/dL)</b>		
n <sup>a</sup>	713	707
MW (SD)	158,35 (56,43)	156,08 (56,10)
Median	151,00	147,72
Min; Max	45,0; 383,0	41,4; 396,3
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
MW (SD)	72,70 (10,81)	72,76 (10,46)
Median	71,59	72,68
Min; Max	34,4; 108,8	44,3; 103,3
<b>HbA<sub>1c</sub>-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
≤8,5%	306 (42,7)	302 (42,5)
>8,5%	411 (57,3)	409 (57,5)
<b>Nüchternserumglukose (mmol/L)</b>		
n <sup>a</sup>	713	707
MW (SD)	8,79 (3,13)	8,66 (3,11)
Median	8,38	8,20
Min; Max	2,5; 21,3	2,3; 22,0
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711

<b>Gesamtpopulation SURPASS-6 Krankheitsspezifische Merkmale</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N = 717)</b>	<b>Insulin lispro (N = 711)</b>
MW (SD)	8,80 (0,99)	8,81 (0,96)
Median	8,70	8,80
Min; Max	5,3; 12,1	6,2; 11,6
<b>UACR (mg/g)</b>		
n <sup>a</sup>	697	697
MW (SD)	140,06 (447,26)	156,31 (492,54)
Median	16,22	17,70
Min; Max	1,9; 4876,4	2,2; 5428,0
<b>UACR-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	697	697
Makroalbuminurie	71 (10,2)	70 (10,0)
Mikroalbuminurie	165 (23,7)	188 (27,0)
Normal	461 (66,1)	439 (63,0)
<b>eGFR (CKD-EPI; mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
MW (SD)	89,25 (19,55)	88,84 (18,82)
Median	93,00	92,00
Min; Max	25,0; 140,0	24,0; 130,0
<b>eGFR-Kategorie, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	65 (9,1)	65 (9,1)
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	652 (90,9)	646 (90,9)
<b>Durchführung einer Insulin-Optimierung, n (%)</b>		
n <sup>a</sup>	717	711
Nein (Gruppe 1A)	124 (17,3)	128 (18,0)
Ja (Gruppe 1B/2)	593 (82,7)	583 (82,0)
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 <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; L: Liter; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; Max: Maximum;		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtpopulation SURPASS-6 Krankheitsspezifische Merkmale	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 711)
mg: Milligramm; Min: Minimum; min: Minute; mL: Milliliter; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; mmol: Millimol; mol: Mol; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; SD: Standardabweichung; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient		

### Anhang 4-I.1.3: Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Behandlungsdauer in Wochen	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)
Mittelwert (SD)	48,95 (10,30)	47,90 (12,08)
Median	52,00	52,00
Minimum; Maximum	1,0; 58,9	0,1; 61,0
N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung		

Beobachtungsdauer in Tagen	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 711)
<b>Wirksamkeitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte (bis Woche 52)</b>		
Mittelwert (SD)	359,1 (39,7)	347,4 (69,4)
Median [IQR]	365 [363; 366]	365 [362; 369]
Minimum; Maximum	36; 424	7; 511
<b>Sicherheitsendpunkte / unerwünschte Ereignisse (bis zum Safety Follow-up)</b>		
Mittelwert (SD)	386,7 (44,8)	373,4 (77,2)
Median [IQR]	393 [390; 398]	393 [388; 399]
Minimum; Maximum	36; 461	7; 515
IQR: Interquartilsabstand von Quartil 1 bis Quartil 3; N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung		

**Anhang 4-I.1.4: Werte der Blutzuckerselbstmessung im Studienverlauf**

Zeitpunkt	Nüchternblutzucker (vor Frühstück) in mg/dL				Postprandialer (2 Stunden) Blutzucker (mg/dL)			
	Tirzepatid gepoolt		Insulin lispro		Tirzepatid gepoolt		Insulin lispro	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	Tages-MW (SD)	n	Tages-MW (SD)
Baseline	635	143,1 (40,52)	577	144,5 (41,39)	635	209,2 (51,02)	572	210,3 (50,72)
Woche 24	609	110,7 (20,56)	536	128,0 (27,84)	604	137,4 (29,94)	523	144,5 (30,51)
Woche 40	589	110,2 (25,34)	497	126,7 (28,18)	584	135,1 (29,24)	487	144,4 (30,11)
Woche 52	575	112,1 (20,54)	496	124,6 (26,15)	573	136,5 (31,69)	488	142,6 (31,13)

dL: Deziliter; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Anhang 4-I.1.5: Antihypertensive und lipidsenkende Therapie der Studienpopulation zu Baseline und während der Studie**

Summary of Change from Baseline Antihypertensive Therapy  
 In Planned Treatment Period  
 Safety Population - Full Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 1 of 8  
 13:05 09DEC2022  
 PDPM

ATC4 Name	TZP 5mg (N=243) n (%)	TZP 10mg (N=238) n (%)	TZP 15mg (N=236) n (%)	TZP_ALL (N=717) n (%)	Lispro (N=708) n (%)	Total (N=717) n (%)
<b>ACE INHIBITORS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS</b>						
On drug at baseline	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.7)	7 (0.5)
Discontinued at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
Started drug in this period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
On drug at end of period	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.7)	7 (0.5)
<b>ACE INHIBITORS AND DIURETICS</b>						
On drug at baseline	3 (1.2)	3 (1.3)	4 (1.7)	10 (1.4)	7 (1)	17 (1.2)
Discontinued at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
On drug at end of period	3 (1.2)	3 (1.3)	4 (1.7)	10 (1.4)	6 (0.8)	16 (1.1)
<b>ACE INHIBITORS, OTHER COMBINATIONS</b>						
On drug at baseline	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	3 (0.4)	7 (0.5)
On drug at end of period	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	3 (0.4)	7 (0.5)
<b>ACE INHIBITORS, PLAIN</b>						
On drug at baseline	76 (31.3)	83 (34.9)	67 (28.4)	226 (31.5)	236 (33.3)	462 (32.4)
Discontinued at end of period	3 (1.2)	4 (1.7)	5 (2.1)	12 (1.7)	9 (1.3)	21 (1.5)
Started drug in this period	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	6 (0.8)	7 (1)	13 (0.9)
On drug at end of period	74 (30.5)	79 (33.2)	63 (26.7)	216 (30.1)	233 (32.9)	449 (31.5)
<b>ALDOSTERONE ANTAGONISTS</b>						
On drug at baseline	10 (4.1)	7 (2.9)	5 (2.1)	22 (3.1)	24 (3.4)	46 (3.2)
Discontinued at end of period	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Started drug in this period	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.7)	5 (0.7)	10 (0.7)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;  
 ATC4 = Anatomical Therapeutic Chemical Classification Level 4 text; TZP = tirzepatide  
 WHODrug Version SEP22B3.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smcm20\_262.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smcm20\_262.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl.sas7bdat, adcm.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of Change from Baseline Antihypertensive Therapy  
 In Planned Treatment Period  
 Safety Population - Full Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 2 of 8  
 13:05 09DEC2022  
 PDPM

ATC4 Name	TZP 5mg (N=243) n (%)	TZP 10mg (N=238) n (%)	TZP 15mg (N=236) n (%)	TZP_ALL (N=717) n (%)	Lispro (N=708) n (%)	Total (N=717) n (%)
On drug at end of period	12 (4.9)	8 (3.4)	6 (2.5)	26 (3.6)	29 (4.1)	55 (3.9)
<b>ALPHA AND BETA BLOCKING AGENTS</b>						
On drug at baseline	16 (6.6)	10 (4.2)	14 (5.9)	40 (5.6)	39 (5.5)	79 (5.5)
Discontinued at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
Started drug in this period	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.7)	6 (0.4)
On drug at end of period	17 (7)	10 (4.2)	14 (5.9)	41 (5.7)	42 (5.9)	83 (5.8)
<b>ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS</b>						
On drug at baseline	7 (2.9)	2 (0.8)	4 (1.7)	13 (1.8)	7 (1)	20 (1.4)
Started drug in this period	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
On drug at end of period	7 (2.9)	3 (1.3)	4 (1.7)	14 (2)	8 (1.1)	22 (1.5)
<b>ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBS) AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS</b>						
On drug at baseline	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Discontinued at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
On drug at end of period	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
<b>ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBS) AND DIURETICS</b>						
On drug at baseline	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (1.7)	6 (0.8)	4 (0.6)	10 (0.7)
Started drug in this period	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)
On drug at end of period	0 (0.0)	2 (0.8)	5 (2.1)	7 (1)	5 (0.7)	12 (0.8)
<b>ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBS), OTHER COMBINATIONS</b>						
On drug at baseline	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Started drug in this period	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;  
 ATC4 = Anatomical Therapeutic Chemical Classification Level 4 text; TZP = tirzepatide  
 WHODrug Version SEP22B3.

Program Location: //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smcm20\_262.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smcm20\_262.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl.sas7bdat, adcm.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of Change from Baseline Antihypertensive Therapy  
 In Planned Treatment Period  
 Safety Population - Full Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 3 of 8  
 13:05 09DEC2022  
 PDPM

ATC4 Name	TZP 5mg (N=243) n (%)	TZP 10mg (N=238) n (%)	TZP 15mg (N=236) n (%)	TZP_ALL (N=717) n (%)	Lispro (N=708) n (%)	Total (N=717) n (%)
On drug at end of period	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
<b>ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBS), PLAIN</b>						
On drug at baseline	82 (33.7)	80 (33.6)	82 (34.7)	244 (34)	247 (34.9)	491 (34.5)
Discontinued at end of period	2 (0.8)	5 (2.1)	1 (0.4)	8 (1.1)	4 (0.6)	12 (0.8)
Changed drug within same class at end of period	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.4)	5 (0.7)	8 (0.6)
Started drug in this period	2 (0.8)	4 (1.7)	4 (1.7)	10 (1.4)	18 (2.5)	28 (2)
On drug at end of period	82 (33.7)	79 (33.2)	84 (35.6)	245 (34.2)	258 (36.4)	503 (35.3)
<b>ANTIHYPERTENSIVES FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION</b>						
On drug at baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
Started drug in this period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
On drug at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
<b>BENZOTHAZEPINE DERIVATIVES</b>						
On drug at baseline	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.4)	5 (0.7)	8 (0.6)
On drug at end of period	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.4)	5 (0.7)	8 (0.6)
<b>BETA BLOCKING AGENTS, NON-SELECTIVE</b>						
On drug at baseline	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	6 (0.8)	9 (1.3)	15 (1.1)
Started drug in this period	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
On drug at end of period	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.7)	7 (1)	9 (1.3)	16 (1.1)
<b>BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE</b>						
On drug at baseline	60 (24.7)	67 (28.2)	59 (25)	186 (25.9)	169 (23.9)	355 (24.9)
Discontinued at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	4 (0.6)	6 (0.8)	10 (0.7)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;  
 ATC4 = Anatomical Therapeutic Chemical Classification Level 4 text; TZP = tirzepatide  
 WHODrug Version SEP22B3.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smcm20\_262.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smcm20\_262.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl.sas7bdat, adcm.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of Change from Baseline Antihypertensive Therapy  
 In Planned Treatment Period  
 Safety Population - Full Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 4 of 8  
 13:05 09DEC2022  
 PDPM

ATC4 Name	TZP 5mg (N=243) n (%)	TZP 10mg (N=238) n (%)	TZP 15mg (N=236) n (%)	TZP_ALL (N=717) n (%)	Lispro (N=708) n (%)	Total (N=717) n (%)
Changed drug within same class at end of period	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Started drug in this period	5 (2.1)	4 (1.7)	0 (0.0)	9 (1.3)	8 (1.1)	17 (1.2)
On drug at end of period	64 (26.3)	71 (29.8)	55 (23.3)	190 (26.5)	167 (23.6)	357 (25.1)
<b>BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE, AND OTHER DIURETICS</b>						
On drug at baseline	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Started drug in this period	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
On drug at end of period	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
<b>DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES</b>						
On drug at baseline	60 (24.7)	62 (26.1)	50 (21.2)	172 (24)	149 (21)	321 (22.5)
Discontinued at end of period	1 (0.4)	5 (2.1)	1 (0.4)	7 (1)	12 (1.7)	19 (1.3)
Changed drug within same class at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)
Started drug in this period	5 (2.1)	2 (0.8)	2 (0.8)	9 (1.3)	15 (2.1)	24 (1.7)
On drug at end of period	61 (25.1)	59 (24.8)	51 (21.6)	171 (23.8)	152 (21.5)	323 (22.7)
<b>HIGH-CEILING DIURETICS AND POTASSIUM-SPARING AGENTS</b>						
On drug at baseline	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Discontinued at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Started drug in this period	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
On drug at end of period	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
<b>HYDRAZINOPHTHALAZINE DERIVATIVES</b>						
On drug at baseline	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.6)	3 (0.4)	7 (0.5)
Started drug in this period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
On drug at end of period	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.6)	5 (0.7)	9 (0.6)
<b>IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS</b>						

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;  
 ATC4 = Anatomical Therapeutic Chemical Classification Level 4 text; TZP = tirzepatide  
 WHODrug Version SEP22B3.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smcm20\_262.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smcm20\_262.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl.sas7bdat, adcm.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of Change from Baseline Antihypertensive Therapy  
In Planned Treatment Period  
Safety Population - Full Analysis Set  
I8F-MC-GPHD

Page 5 of 8  
13:05 09DEC2022  
PDPM

ATC4 Name	TZP 5mg (N=243) n (%)	TZP 10mg (N=238) n (%)	TZP 15mg (N=236) n (%)	TZP_ALL (N=717) n (%)	Lispro (N=708) n (%)	Total (N=717) n (%)
On drug at baseline	13 (5.3)	7 (2.9)	5 (2.1)	25 (3.5)	22 (3.1)	47 (3.3)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;  
ATC4 = Anatomical Therapeutic Chemical Classification Level 4 text; TZP = tirzepatide  
WHODrug Version SEP22B3.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smcm20\_262.sas  
Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smcm20\_262.rtf  
Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl.sas7bdat, adcm.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of Change from Baseline Antihypertensive Therapy  
 In Planned Treatment Period  
 Safety Population - Full Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 6 of 8  
 13:05 09DEC2022  
 PDPM

ATC4 Name	TZP 5mg (N=243) n (%)	TZP 10mg (N=238) n (%)	TZP 15mg (N=236) n (%)	TZP_ALL (N=717) n (%)	Lispro (N=708) n (%)	Total (N=717) n (%)
Started drug in this period	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)
On drug at end of period	13 (5.3)	8 (3.4)	5 (2.1)	26 (3.6)	24 (3.4)	50 (3.5)
<b>LOW-CEILING DIURETICS AND POTASSIUM-SPARING AGENTS</b>						
On drug at baseline	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.6)	5 (0.4)
Discontinued at end of period	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Started drug in this period	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
On drug at end of period	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.3)
<b>METHYLDOPA</b>						
On drug at baseline	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Discontinued at end of period	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Started drug in this period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
On drug at end of period	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
<b>OTHER POTASSIUM-SPARING AGENTS</b>						
On drug at baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
On drug at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
<b>PHENYLALKYLAMINE DERIVATIVES</b>						
On drug at baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.3)
On drug at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.3)
<b>SULFONAMIDES, PLAIN</b>						
On drug at baseline	45 (18.5)	28 (11.8)	27 (11.4)	100 (13.9)	93 (13.1)	193 (13.5)
Discontinued at end of period	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Changed drug within same class at end of period	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.3)
Started drug in this period	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (1.7)	8 (1.1)	16 (2.3)	24 (1.7)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;  
 ATC4 = Anatomical Therapeutic Chemical Classification Level 4 text; TZP = tirzepatide  
 WHODrug Version SEP22B3.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smcm20\_262.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smcm20\_262.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl.sas7bdat, adcm.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of Change from Baseline Antihypertensive Therapy  
 In Planned Treatment Period  
 Safety Population - Full Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 7 of 8  
 13:05 09DEC2022  
 PDPM

ATC4 Name	TZP 5mg (N=243) n (%)	TZP 10mg (N=238) n (%)	TZP 15mg (N=236) n (%)	TZP_ALL (N=717) n (%)	Lispro (N=708) n (%)	Total (N=717) n (%)
On drug at end of period	46 (18.9)	28 (11.8)	30 (12.7)	104 (14.5)	106 (15)	210 (14.7)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;  
 ATC4 = Anatomical Therapeutic Chemical Classification Level 4 text; TZP = tirzepatide  
 WHODrug Version SEP22B3.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smcm20\_262.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smcm20\_262.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl.sas7bdat, adcm.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of Change from Baseline Antihypertensive Therapy  
 In Planned Treatment Period  
 Safety Population - Full Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 8 of 8  
 13:05 09DEC2022  
 PDPM

ATC4 Name	TZP 5mg (N=243) n (%)	TZP 10mg (N=238) n (%)	TZP 15mg (N=236) n (%)	TZP_ALL (N=717) n (%)	Lispro (N=708) n (%)	Total (N=717) n (%)
<b>THIAZIDES, PLAIN</b>						
On drug at baseline	30 (12.3)	28 (11.8)	33 (14)	91 (12.7)	100 (14.1)	191 (13.4)
Discontinued at end of period	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (1.3)	5 (0.7)	2 (0.3)	7 (0.5)
Started drug in this period	2 (0.8)	2 (0.8)	7 (3)	11 (1.5)	16 (2.3)	27 (1.9)
On drug at end of period	31 (12.8)	27 (11.3)	37 (15.7)	95 (13.2)	113 (16)	208 (14.6)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;  
 ATC4 = Anatomical Therapeutic Chemical Classification Level 4 text; TZP = tirzepatide  
 WHODrug Version SEP22B3.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smcm20\_262.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smcm20\_262.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl.sas7bdat, adcm.sas7bdat



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of Change from Baseline Lipid Lowering Therapy  
 In Planned Treatment Period  
 Safety Population - Full Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 1 of 2  
 13:05 09DEC2022  
 PDPM

ATC4 Name	TZP 5mg (N=243) n (%)	TZP 10mg (N=238) n (%)	TZP 15mg (N=236) n (%)	TZP_ALL (N=717) n (%)	Lispro (N=708) n (%)	Total (N=717) n (%)
<b>COMBINATIONS OF VARIOUS LIPID MODIFYING AGENTS</b>						
On drug at baseline	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.3)	5 (0.7)	7 (0.5)
On drug at end of period	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.3)	5 (0.7)	7 (0.5)
<b>FIBRATES</b>						
On drug at baseline	35 (14.4)	29 (12.2)	36 (15.3)	100 (13.9)	82 (11.6)	182 (12.8)
Discontinued at end of period	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (0.7)	3 (0.4)	8 (0.6)
Changed drug within same class at end of period	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Started drug in this period	0 (0.0)	4 (1.7)	2 (0.8)	6 (0.8)	10 (1.4)	16 (1.1)
On drug at end of period	33 (13.6)	30 (12.6)	37 (15.7)	100 (13.9)	90 (12.7)	190 (13.3)
<b>HMG COA REDUCTASE INHIBITORS</b>						
On drug at baseline	127 (52.3)	128 (53.8)	128 (54.2)	383 (53.4)	393 (55.5)	776 (54.5)
Discontinued at end of period	2 (0.8)	4 (1.7)	3 (1.3)	9 (1.3)	6 (0.8)	15 (1.1)
Changed drug within same class at end of period	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.3)
Started drug in this period	9 (3.7)	4 (1.7)	5 (2.1)	18 (2.5)	27 (3.8)	45 (3.2)
On drug at end of period	134 (55.1)	128 (53.8)	130 (55.1)	392 (54.7)	413 (58.3)	805 (56.5)
<b>NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES</b>						
On drug at baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
On drug at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
<b>OTHER LIPID MODIFYING AGENTS</b>						
On drug at baseline	8 (3.3)	6 (2.5)	9 (3.8)	23 (3.2)	28 (4)	51 (3.6)
Discontinued at end of period	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;  
 ATC4 = Anatomical Therapeutic Chemical Classification Level 4 text; TZP = tirzepatide  
 WHO Drug Version SEP22B3.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smc21\_263.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smc21\_263.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl.sas7bdat, adcm.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of Change from Baseline Lipid Lowering Therapy  
 In Planned Treatment Period  
 Safety Population - Full Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

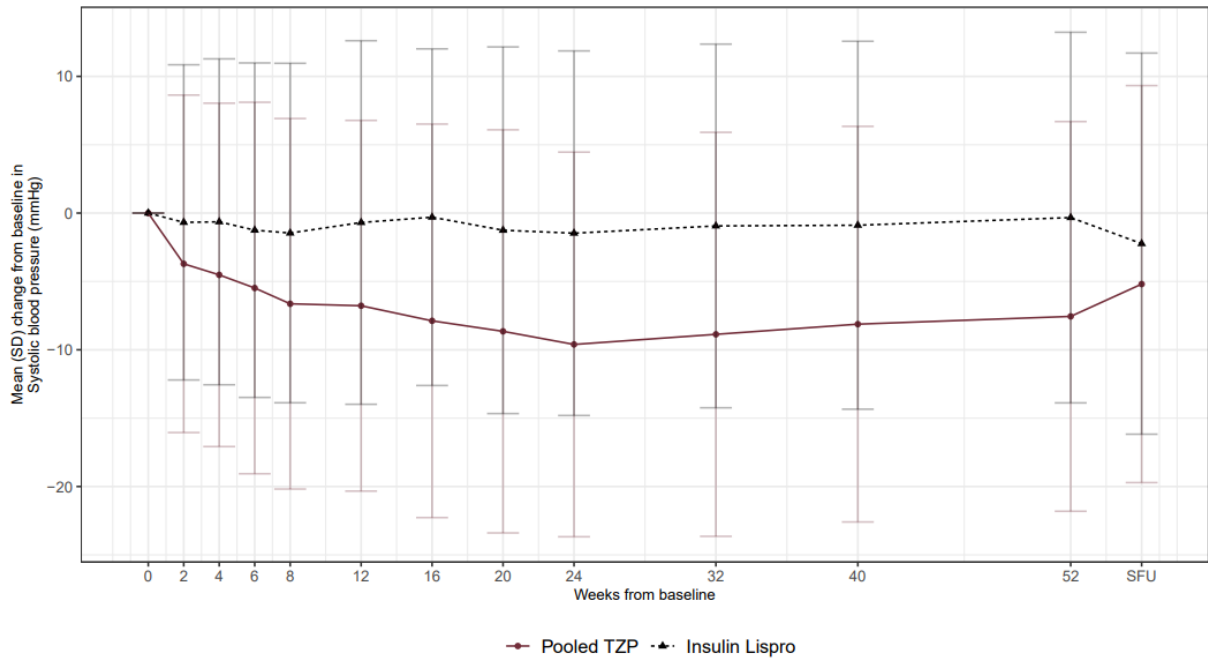
Page 2 of 2  
 13:05 09DEC2022  
 PDPM

ATC4 Name	TZP 5mg (N=243) n (%)	TZP 10mg (N=238) n (%)	TZP 15mg (N=236) n (%)	TZP_ALL (N=717) n (%)	Lispro (N=708) n (%)	Total (N=717) n (%)
Started drug in this period	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.3)	5 (0.7)	5 (0.7)	10 (0.7)
On drug at end of period	10 (4.1)	6 (2.5)	11 (4.7)	27 (3.8)	33 (4.7)	60 (4.2)

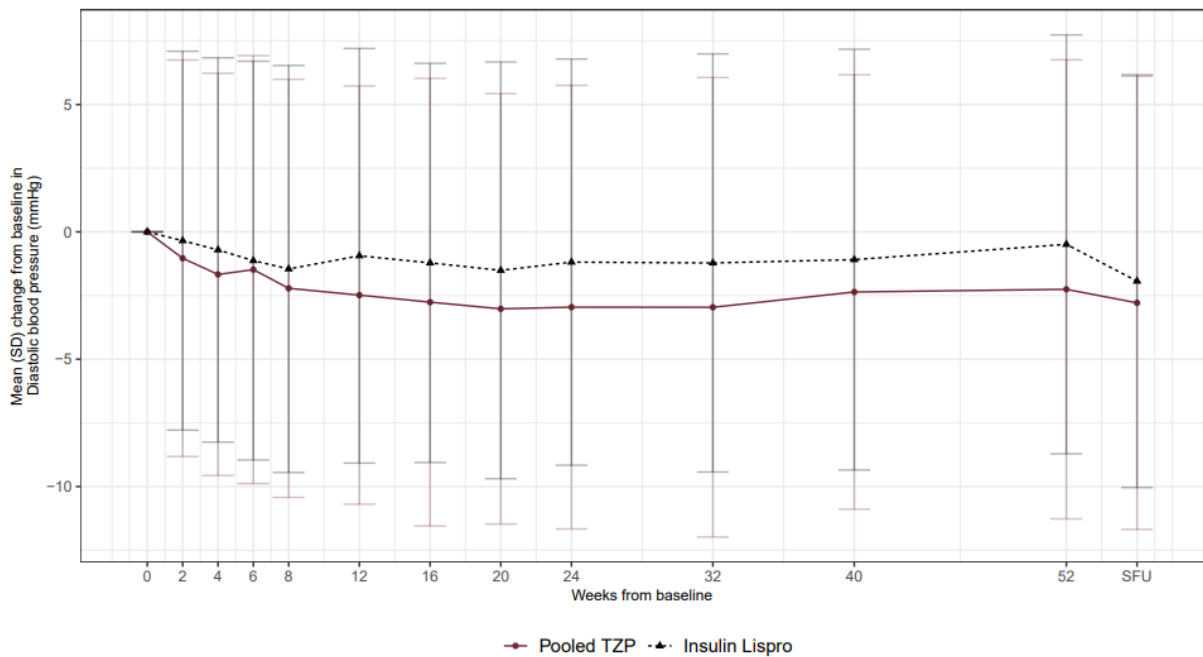
Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;  
 ATC4 = Anatomical Therapeutic Chemical Classification Level 4 text; TZP = tirzepatide  
 WHODrug Version SEP22B3.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smcm21\_263.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smcm21\_263.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adsl.sas7bdat, adcm.sas7bdat

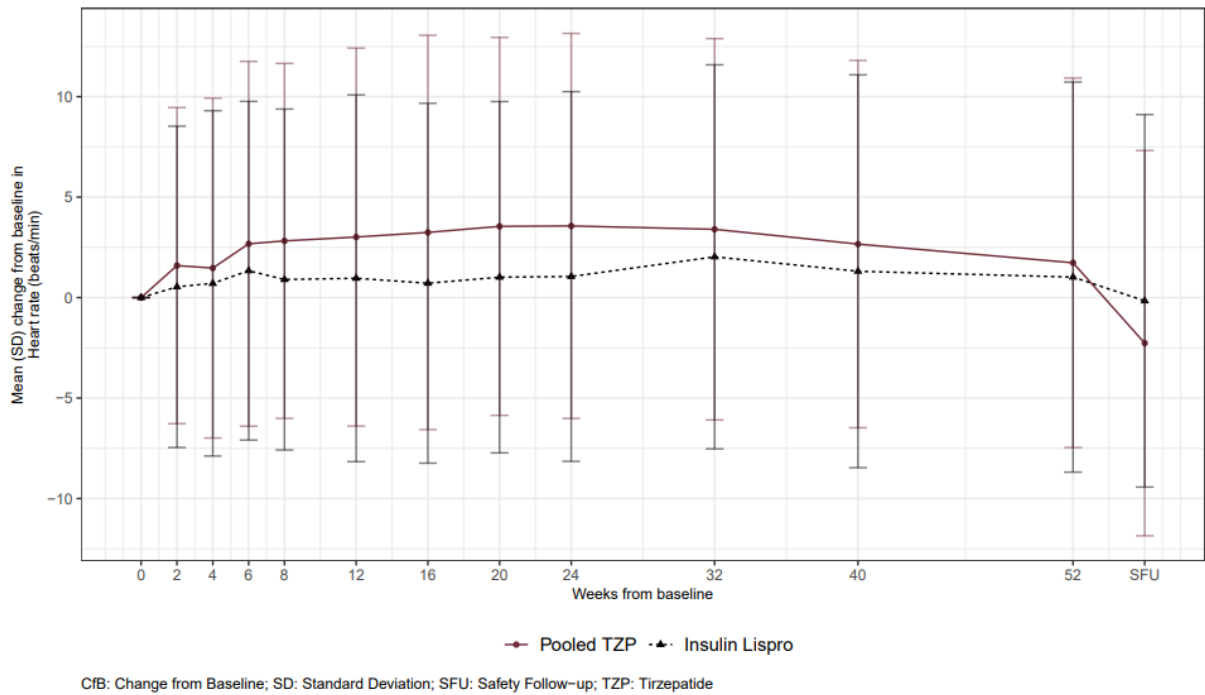
**Anhang 4-I.1.6: Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz im Studienverlauf**



CfB: Change from Baseline; SD: Standard Deviation; SFU: Safety Follow-up; TZP: Tirzepatide



CfB: Change from Baseline; SD: Standard Deviation; SFU: Safety Follow-up; TZP: Tirzepatide



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

### Anhang 4-I.1.7: Übersicht der verabreichten Notfalltherapien

Summary of Rescue Therapy for Severe Persistent Hyperglycemia  
 By Decreasing Frequency  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 1 of 2  
 13:54 08DEC2022  
 PDPM

Preferred Term	TZP 5mg (N=243)		TZP 10mg (N=238)		TZP 15mg (N=236)		TZP ALL (N=717)		Lispro (N=708)		Total (N=1425)		p-values Overall*a
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Subjects with >= 1 Rescue Therapy for Severe Persistent Hyperglycemia	2	(0.8)	1	(0.4)	0		3	(0.4)	14	(2.0)	17	(1.2)	0.046
ATC Level 4 SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) INHIBITORS	1	(0.4)	1	(0.4)	0		2	(0.3)	14	(2.0)	16	(1.1)	0.028
EMPAGLIFLOZIN	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	13	(1.8)	14	(1.0)	0.015
DAPAGLIFLOZIN	0		1	(0.4)	0		1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	0.584
ATC Level 4 BIGUANIDES	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	0		1	(0.1)	0.503
METFORMIN	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	0		1	(0.1)	0.503
ATC Level 4 INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING	0		1	(0.4)	0		1	(0.1)	0		1	(0.1)	0.333
INSULIN LISPRO	0		1	(0.4)	0		1	(0.1)	0		1	(0.1)	0.333

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects who received medication; ATC = Anatomic Therapeutic Chemical; TZP = tirzepatide.

\*a - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test.  
 WHODrug Version SEP22B3.

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects who received medication; ATC = Anatomic therapeutic chem  
 Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/programs/stat/tfl/smcml4 taffy.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/output/shared/smcml4 taffy.rtf  
 Dataset Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of Rescue Therapy for Severe Persistent Hyperglycemia  
 By Decreasing Frequency  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 2 of 2  
 13:54 08DEC2022  
 PDPM

Preferred Term	TZP 5mg (N=243)		TZP 10mg (N=238)		TZP 15mg (N=236)		TZP ALL (N=717)		Lispro (N=708)		Total (N=1425)		p-values Overall*a
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
ATC Level 4 SULFONYLUREAS	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	0		1	(0.1)	0.503
GLICLAZIDE	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	0		1	(0.1)	0.503
ATC Level 4 THIAZOLIDINEDIONES	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)	>.999
PIOGLITAZONE	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)	>.999

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects who received medication; ATC = Anatomic Therapeutic Chemical; TZP = tirzepatide.

\*a - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test.

WHODrug Version SEP22B3.

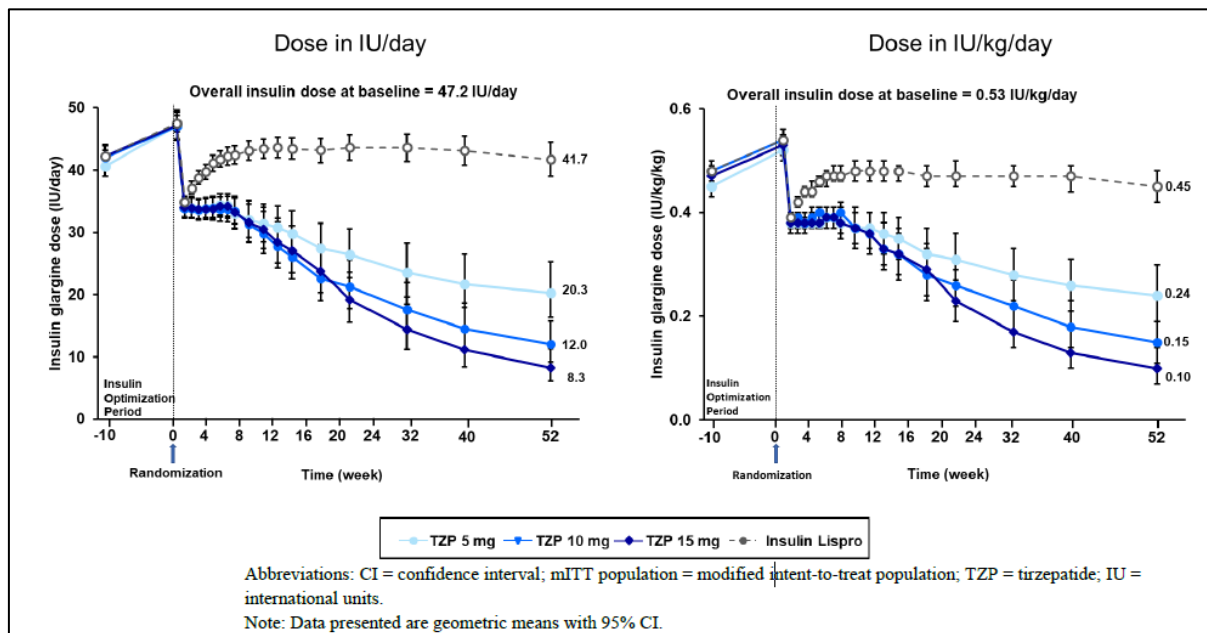
Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects who received medication; ATC = Anatomic therapeutic chem

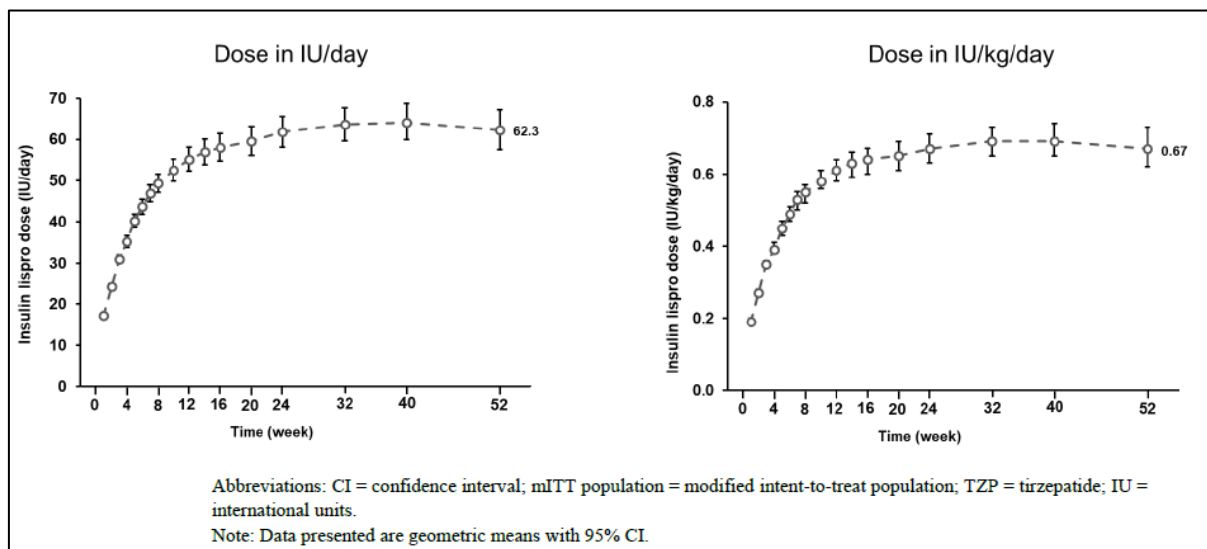
Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/programs/stat/tfl/smcml4 taffy.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/output/shared/smcml4 taffy.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.1.8: Verlauf der mittleren täglichen Dosis Insulin glargin und Insulin lispro**







Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 0 (Visit 6)								
TZP 5mg	243	50.0	19.32	46.0	36.0	60.0	12.0	177.0
TZP 10mg	238	50.3	20.22	46.0	34.0	60.0	18.0	130.0
TZP 15mg	236	50.4	19.86	46.5	36.0	60.0	17.0	150.0
TZP ALL	717	50.2	19.77	46.0	36.0	60.0	12.0	177.0
Lispro	707	50.6	19.09	46.0	36.0	60.0	12.0	140.0
Week 1 (Visit 7)								
TZP 5mg	241	36.1	13.80	34.0	27.0	43.0	12.0	128.0
TZP 10mg	238	36.3	14.42	32.0	25.0	45.0	13.0	91.0
TZP 15mg	234	36.6	14.62	34.0	26.0	45.0	12.0	111.0
TZP ALL	713	36.3	14.26	33.0	26.0	44.0	12.0	128.0
Lispro	700	37.4	14.41	35.0	27.0	45.0	4.0	110.0
Week 2 (Visit 8)								
TZP 5mg	236	36.2	14.00	34.0	26.0	43.0	12.0	124.0
TZP 10mg	236	36.4	14.66	32.0	25.0	45.0	13.0	91.0
TZP 15mg	229	36.5	14.81	34.0	26.0	44.0	13.0	119.0
TZP ALL	701	36.4	14.47	33.0	26.0	44.0	12.0	124.0
Lispro	689	39.8	15.36	36.0	28.0	48.0	10.0	110.0
Week 3 (Visit 9)								
TZP 5mg	233	36.0	14.20	33.0	26.0	43.0	14.0	120.0
TZP 10mg	230	36.4	15.20	32.0	25.0	45.0	13.0	104.0
TZP 15mg	227	36.4	15.25	33.0	26.0	44.0	10.0	129.0
TZP ALL	690	36.2	14.87	32.0	26.0	44.0	10.0	129.0
Lispro	685	41.8	16.51	38.0	30.0	51.0	10.0	114.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 4 (Visit 10)								
TZP 5mg	241	36.1	14.12	33.0	27.0	43.0	14.0	118.0
TZP 10mg	234	36.7	15.80	33.0	25.0	45.0	13.0	116.0
TZP 15mg	233	36.5	15.54	33.0	26.0	45.0	10.0	137.0
TZP ALL	708	36.4	15.14	33.0	26.0	44.5	10.0	137.0
Lispro	684	43.1	17.54	40.0	30.0	53.0	4.0	114.0
Week 5 (Visit 11)								
TZP 5mg	236	36.5	14.56	33.5	26.0	44.5	12.0	114.0
TZP 10mg	231	37.0	16.45	33.0	25.0	46.0	12.0	116.0
TZP 15mg	229	36.7	15.80	34.0	26.0	45.0	10.0	137.0
TZP ALL	696	36.7	15.59	33.0	25.5	45.0	10.0	137.0
Lispro	679	44.6	18.38	41.0	30.0	56.0	12.0	126.0
Week 6 (Visit 12)								
TZP 5mg	235	37.2	15.11	34.0	26.0	45.0	10.0	108.0
TZP 10mg	232	37.1	17.22	33.0	24.0	46.0	10.0	120.0
TZP 15mg	231	37.5	16.34	35.0	26.0	46.0	9.0	131.0
TZP ALL	698	37.3	16.22	34.0	26.0	46.0	9.0	131.0
Lispro	685	45.6	19.18	42.0	31.0	56.0	8.0	132.0
Week 7 (Visit 13)								
TZP 5mg	234	37.3	15.40	34.0	26.0	46.0	8.0	100.0
TZP 10mg	229	37.5	17.79	34.0	26.0	46.0	10.0	120.0
TZP 15mg	230	37.5	16.30	35.0	25.0	46.0	8.0	123.0
TZP ALL	693	37.4	16.50	34.0	26.0	46.0	8.0	123.0
Lispro	678	46.4	20.19	42.0	30.0	59.0	10.0	138.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Week 8 (Visit 14)								
TZP 5mg	235	36.9	15.88	34.0	25.0	46.0	0.0	104.0
TZP 10mg	231	37.5	18.30	33.0	24.0	47.0	9.0	120.0
TZP 15mg	230	37.2	16.65	35.0	25.0	46.0	0.0	119.0
TZP ALL	696	37.2	16.94	34.0	25.0	46.0	0.0	120.0
Lispro	681	46.8	20.67	44.0	30.0	60.0	10.0	144.0
Week 10 (Visit 15)								
TZP 5mg	238	36.9	16.81	34.0	25.0	48.0	0.0	104.0
TZP 10mg	234	37.2	19.40	33.0	24.0	47.0	0.0	120.0
TZP 15mg	232	37.5	18.12	34.0	25.0	48.0	0.0	117.0
TZP ALL	704	37.2	18.11	34.0	25.0	48.0	0.0	120.0
Lispro	679	48.0	21.89	44.0	31.0	60.0	5.0	156.0
Week 12 (Visit 16)								
TZP 5mg	234	36.6	17.05	33.5	24.0	46.0	0.0	96.0
TZP 10mg	235	36.7	20.19	33.0	23.0	48.0	0.0	120.0
TZP 15mg	232	36.7	18.73	33.0	24.0	46.5	0.0	113.0
TZP ALL	701	36.7	18.68	33.0	24.0	47.0	0.0	120.0
Lispro	675	48.6	22.92	44.0	31.0	61.0	8.0	162.0
Week 14 (Visit 17)								
TZP 5mg	234	36.7	17.60	34.0	24.0	47.0	0.0	94.0
TZP 10mg	231	36.1	20.81	32.0	21.0	48.0	0.0	126.0
TZP 15mg	229	35.7	19.52	32.0	24.0	45.0	0.0	125.0
TZP ALL	694	36.2	19.32	32.5	23.0	46.0	0.0	126.0
Lispro	669	49.2	24.05	44.0	32.0	62.0	7.0	178.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Week 16 (Visit 18)								
TZP 5mg	235	36.4	18.14	34.0	23.0	47.0	0.0	94.0
TZP 10mg	233	35.3	20.99	31.0	20.0	48.0	0.0	112.0
TZP 15mg	228	35.5	20.38	31.5	23.0	46.0	0.0	133.0
TZP ALL	696	35.7	19.84	32.0	22.0	46.5	0.0	133.0
Lispro	669	49.4	24.83	45.0	32.0	64.0	6.0	188.0
Week 20 (Visit 19)								
TZP 5mg	237	35.9	19.55	32.0	22.0	48.0	0.0	106.0
TZP 10mg	233	34.0	21.87	31.0	18.0	47.0	0.0	116.0
TZP 15mg	228	34.0	21.64	30.0	19.0	44.0	0.0	137.0
TZP ALL	698	34.6	21.02	31.0	20.0	46.0	0.0	137.0
Lispro	665	49.9	26.09	45.0	32.0	64.0	0.0	200.0
Week 24 (Visit 20)								
TZP 5mg	236	36.0	20.63	32.0	21.0	49.0	0.0	130.0
TZP 10mg	231	33.3	22.43	30.0	17.0	44.0	0.0	130.0
TZP 15mg	228	32.3	22.48	29.0	17.0	42.0	0.0	143.0
TZP ALL	695	33.9	21.88	30.0	18.0	45.0	0.0	143.0
Lispro	659	50.9	27.62	46.0	32.0	66.0	0.0	218.0
Week 32 (Visit 21)								
TZP 5mg	236	35.9	23.18	34.0	19.0	49.0	0.0	178.0
TZP 10mg	231	32.1	23.82	28.0	16.0	45.0	0.0	140.0
TZP 15mg	225	29.9	24.23	26.0	13.0	41.0	0.0	143.0
TZP ALL	692	32.7	23.84	29.0	16.0	45.0	0.0	178.0
Lispro	647	51.6	29.77	46.0	31.0	65.0	0.0	232.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 40 (Visit 22)								
TZP 5mg	231	35.0	23.77	31.0	19.0	47.0	0.0	190.0
TZP 10mg	230	31.1	24.85	26.0	14.0	43.0	0.0	146.0
TZP 15mg	222	28.1	26.01	24.0	10.0	40.0	0.0	176.0
TZP ALL	683	31.4	25.00	28.0	14.0	44.0	0.0	190.0
Lispro	634	52.1	31.94	46.0	30.0	67.0	0.0	233.0
Week 52 (Visit 23)								
TZP 5mg	231	36.1	27.92	33.0	18.0	48.0	0.0	254.0
TZP 10mg	230	30.2	26.46	24.0	11.0	42.0	0.0	146.0
TZP 15mg	221	26.6	27.13	23.0	5.0	38.0	0.0	176.0
TZP ALL	682	31.0	27.42	26.5	12.0	43.0	0.0	254.0
Lispro	629	52.6	35.15	46.0	30.0	65.0	0.0	266.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 0 (Visit 6)								
TZP 5mg	243	0.6	0.21	0.5	0.4	0.7	0.2	1.9
TZP 10mg	238	0.6	0.19	0.5	0.4	0.7	0.3	1.2
TZP 15mg	236	0.6	0.20	0.5	0.4	0.7	0.2	1.3
TZP ALL	717	0.6	0.20	0.5	0.4	0.7	0.2	1.9
Lispro	707	0.6	0.19	0.5	0.4	0.7	0.2	1.3
Week 1 (Visit 7)								
TZP 5mg	241	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.2	1.4
TZP 10mg	238	0.4	0.14	0.4	0.3	0.5	0.2	0.8
TZP 15mg	234	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.1	1.0
TZP ALL	713	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.1	1.4
Lispro	700	0.4	0.14	0.4	0.3	0.5	0.1	1.0
Week 2 (Visit 8)								
TZP 5mg	236	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.2	1.4
TZP 10mg	236	0.4	0.14	0.4	0.3	0.5	0.2	0.8
TZP 15mg	229	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.1	1.0
TZP ALL	701	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.1	1.4
Lispro	689	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.1	1.1
Week 3 (Visit 9)								
TZP 5mg	233	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.2	1.3
TZP 10mg	230	0.4	0.14	0.4	0.3	0.5	0.2	0.8
TZP 15mg	227	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.1	1.1
TZP ALL	690	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.1	1.3
Lispro	685	0.5	0.17	0.4	0.3	0.6	0.1	1.1

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 4 (Visit 10)</b>								
TZP 5mg	241	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.2	1.3
TZP 10mg	234	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.2	0.9
TZP 15mg	233	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.1	1.2
TZP ALL	708	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.1	1.3
Lispro	684	0.5	0.18	0.4	0.3	0.6	0.0	1.1
<b>Week 5 (Visit 11)</b>								
TZP 5mg	236	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.2	1.3
TZP 10mg	231	0.4	0.15	0.4	0.3	0.5	0.2	0.9
TZP 15mg	229	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.1	1.2
TZP ALL	696	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.1	1.3
Lispro	679	0.5	0.18	0.5	0.4	0.6	0.1	1.1
<b>Week 6 (Visit 12)</b>								
TZP 5mg	235	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.2	1.3
TZP 10mg	232	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.1	0.9
TZP 15mg	231	0.4	0.17	0.4	0.3	0.5	0.1	1.2
TZP ALL	698	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.1	1.3
Lispro	685	0.5	0.19	0.5	0.4	0.6	0.1	1.2
<b>Week 7 (Visit 13)</b>								
TZP 5mg	234	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.1	1.2
TZP 10mg	229	0.4	0.17	0.4	0.3	0.5	0.1	0.9
TZP 15mg	230	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.1	1.1
TZP ALL	693	0.4	0.16	0.4	0.3	0.5	0.1	1.2
Lispro	678	0.5	0.20	0.5	0.4	0.6	0.1	1.2

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
TZP 5mg	235	0.4	0.17	0.4	0.3	0.5	0.0	1.2
TZP 10mg	231	0.4	0.17	0.4	0.3	0.5	0.1	1.0
TZP 15mg	230	0.4	0.17	0.4	0.3	0.5	0.0	1.1
TZP ALL	696	0.4	0.17	0.4	0.3	0.5	0.0	1.2
Lispro	681	0.5	0.20	0.5	0.4	0.6	0.1	1.3
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
TZP 5mg	238	0.4	0.18	0.4	0.3	0.5	0.0	1.2
TZP 10mg	234	0.4	0.19	0.4	0.3	0.6	0.0	1.1
TZP 15mg	232	0.4	0.18	0.4	0.3	0.5	0.0	1.0
TZP ALL	704	0.4	0.18	0.4	0.3	0.5	0.0	1.2
Lispro	679	0.5	0.22	0.5	0.4	0.7	0.1	1.3
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
TZP 5mg	234	0.4	0.18	0.4	0.3	0.5	0.0	1.1
TZP 10mg	235	0.4	0.20	0.4	0.3	0.6	0.0	1.1
TZP 15mg	232	0.4	0.20	0.4	0.3	0.5	0.0	1.2
TZP ALL	701	0.4	0.19	0.4	0.3	0.5	0.0	1.2
Lispro	675	0.5	0.22	0.5	0.4	0.7	0.1	1.4
<b>Week 14 (Visit 17)</b>								
TZP 5mg	234	0.4	0.18	0.4	0.3	0.5	0.0	1.1
TZP 10mg	231	0.4	0.21	0.4	0.3	0.6	0.0	1.1
TZP 15mg	229	0.4	0.20	0.4	0.3	0.5	0.0	1.2
TZP ALL	694	0.4	0.20	0.4	0.3	0.5	0.0	1.2
Lispro	669	0.5	0.24	0.5	0.4	0.7	0.1	1.5

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.rtf



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
Week 16 (Visit 18)								
TZP 5mg	235	0.4	0.19	0.4	0.3	0.5	0.0	1.1
TZP 10mg	233	0.4	0.21	0.4	0.3	0.6	0.0	1.1
TZP 15mg	228	0.4	0.21	0.4	0.3	0.5	0.0	1.2
TZP ALL	696	0.4	0.21	0.4	0.3	0.5	0.0	1.2
Lispro	669	0.5	0.24	0.5	0.4	0.7	0.1	1.5
Week 20 (Visit 19)								
TZP 5mg	237	0.4	0.21	0.4	0.3	0.5	0.0	1.4
TZP 10mg	233	0.4	0.23	0.4	0.2	0.5	0.0	1.2
TZP 15mg	228	0.4	0.23	0.4	0.3	0.5	0.0	1.3
TZP ALL	698	0.4	0.22	0.4	0.3	0.5	0.0	1.4
Lispro	665	0.5	0.25	0.5	0.4	0.7	0.0	1.8
Week 24 (Visit 20)								
TZP 5mg	236	0.4	0.22	0.4	0.3	0.6	0.0	1.7
TZP 10mg	231	0.4	0.23	0.4	0.2	0.5	0.0	1.2
TZP 15mg	228	0.4	0.23	0.4	0.2	0.5	0.0	1.3
TZP ALL	695	0.4	0.23	0.4	0.2	0.5	0.0	1.7
Lispro	659	0.5	0.27	0.5	0.4	0.7	0.0	2.0
Week 32 (Visit 21)								
TZP 5mg	236	0.4	0.26	0.4	0.3	0.6	0.0	2.3
TZP 10mg	231	0.4	0.24	0.3	0.2	0.5	0.0	1.1
TZP 15mg	225	0.4	0.25	0.3	0.2	0.5	0.0	1.3
TZP ALL	692	0.4	0.25	0.4	0.2	0.5	0.0	2.3
Lispro	647	0.5	0.29	0.5	0.3	0.7	0.0	2.2

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Glargine  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Glargine (IU/kg/day)

Treatment Week	Descriptive Statistics							
	N	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 40 (Visit 22)								
TZP 5mg	231	0.4	0.26	0.4	0.2	0.6	0.0	2.5
TZP 10mg	230	0.4	0.26	0.3	0.2	0.5	0.0	1.2
TZP 15mg	222	0.3	0.27	0.3	0.1	0.5	0.0	1.5
TZP ALL	683	0.4	0.27	0.3	0.2	0.5	0.0	2.5
Lispro	634	0.6	0.32	0.5	0.3	0.7	0.0	2.5
Week 52 (Visit 23)								
TZP 5mg	231	0.4	0.32	0.4	0.2	0.6	0.0	3.3
TZP 10mg	230	0.4	0.28	0.3	0.2	0.5	0.0	1.3
TZP 15mg	221	0.3	0.28	0.3	0.1	0.4	0.0	1.5
TZP ALL	682	0.4	0.30	0.3	0.2	0.5	0.0	3.3
Lispro	629	0.6	0.37	0.5	0.3	0.7	0.0	3.3

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_glar\_dose\_comb.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----

Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Baseline</b>								
First Meal	707	4.5	1.54	4.0	4.0	4.0	0.0	20.0
Second Meal	707	4.4	1.24	4.0	4.0	4.0	2.0	18.0
Third Meal	707	4.4	1.21	4.0	4.0	4.0	2.0	18.0
Total Daily Dose	708	13.3	3.73	12.0	12.0	12.0	4.0	54.0
<b>Week 0 (Visit 6)</b>								
First Meal	562	4.1	0.63	4.0	4.0	4.0	2.0	10.0
Second Meal	600	4.1	0.75	4.0	4.0	4.0	2.0	10.0
Third Meal	602	4.1	0.69	4.0	4.0	4.0	2.0	10.0
Total Daily Dose	608	11.9	2.26	12.0	12.0	12.0	4.0	30.0
<b>Week 1 (Visit 7)</b>								
First Meal	698	5.9	1.92	6.0	4.0	7.0	0.0	20.0
Second Meal	699	6.1	1.81	6.0	4.0	8.0	0.0	18.0
Third Meal	699	6.1	1.81	6.0	4.0	8.0	0.0	18.0
Total Daily Dose	700	18.0	5.28	18.0	14.0	22.0	0.0	54.0
<b>Week 2 (Visit 8)</b>								
First Meal	687	8.3	3.03	8.0	6.0	10.0	0.0	28.0
Second Meal	688	8.8	2.78	9.0	6.0	10.0	2.0	28.0
Third Meal	687	8.8	2.76	10.0	7.0	10.0	0.0	28.0
Total Daily Dose	689	25.7	8.11	26.0	20.0	30.0	4.0	84.0

-----

N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 3 (Visit 9)								
First Meal	682	10.6	4.78	10.0	8.0	14.0	0.0	70.0
Second Meal	679	11.4	4.50	12.0	8.0	14.0	2.0	70.0
Third Meal	680	11.4	4.48	12.0	8.0	14.0	0.0	70.0
Total Daily Dose	683	33.3	13.21	34.0	24.0	42.0	4.0	210.0
Week 4 (Visit 10)								
First Meal	680	12.2	5.08	12.0	8.0	16.0	0.0	36.0
Second Meal	681	13.3	4.95	14.0	10.0	18.0	0.0	34.0
Third Meal	679	13.3	4.96	14.0	10.0	18.0	0.0	36.0
Total Daily Dose	681	38.7	14.27	40.0	28.0	49.0	0.0	106.0
Week 5 (Visit 11)								
First Meal	674	14.3	10.32	14.0	10.0	19.0	0.0	224.0
Second Meal	672	15.3	5.83	16.0	10.0	20.0	0.0	42.0
Third Meal	673	15.2	5.97	16.0	10.0	20.0	0.0	42.0
Total Daily Dose	675	44.7	19.15	44.0	31.0	58.0	0.0	269.0
Week 6 (Visit 12)								
First Meal	681	15.3	7.13	15.0	10.0	20.0	0.0	48.0
Second Meal	680	16.9	6.93	17.0	11.0	22.0	0.0	48.0
Third Meal	680	16.9	7.07	17.0	12.0	22.0	0.0	48.0
Total Daily Dose	683	48.8	20.03	48.0	32.0	65.0	0.0	144.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 7 (Visit 13)</b>								
First Meal	670	16.5	8.21	16.0	10.0	22.0	0.0	56.0
Second Meal	670	18.4	7.87	18.0	12.0	24.0	0.0	50.0
Third Meal	672	18.3	8.06	18.0	12.0	24.0	0.0	50.0
Total Daily Dose	674	53.0	22.86	51.0	34.0	72.0	0.0	150.0
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
First Meal	678	17.4	8.90	16.0	10.0	24.0	0.0	47.0
Second Meal	675	19.5	8.77	18.0	12.0	26.0	0.0	47.0
Third Meal	675	19.5	9.00	19.0	12.0	27.0	0.0	52.0
Total Daily Dose	679	56.1	25.18	54.0	36.0	75.0	0.0	145.0
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
First Meal	673	18.9	10.35	17.0	10.0	25.0	0.0	50.0
Second Meal	673	21.5	10.58	20.0	13.0	30.0	0.0	50.0
Third Meal	670	21.2	10.86	20.0	12.0	29.0	0.0	54.0
Total Daily Dose	675	61.3	30.05	57.0	37.0	83.0	0.0	150.0
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
First Meal	666	20.0	11.85	18.0	11.0	27.0	0.0	54.0
Second Meal	666	23.0	12.30	20.0	14.0	32.0	0.0	54.0
Third Meal	667	22.7	12.56	20.0	12.0	31.0	0.0	54.0
Total Daily Dose	668	65.6	34.72	60.0	38.0	88.5	0.0	160.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 14 (Visit 17)								
First Meal	658	20.8	13.29	18.0	10.0	28.0	0.0	70.0
Second Meal	659	24.4	14.10	21.0	14.0	34.0	0.0	70.0
Third Meal	660	23.9	14.18	20.0	13.0	32.0	0.0	70.0
Total Daily Dose	660	68.9	39.43	60.0	38.0	94.0	0.0	210.0
Week 16 (Visit 18)								
First Meal	660	21.5	14.55	18.0	10.0	28.0	0.0	75.0
Second Meal	660	25.4	15.68	22.0	14.0	34.0	0.0	70.0
Third Meal	662	24.9	16.69	20.0	12.0	34.0	0.0	188.0
Total Daily Dose	662	71.7	44.06	60.0	38.0	97.0	0.0	322.0
Week 20 (Visit 19)								
First Meal	656	22.6	16.26	18.0	10.0	30.0	0.0	80.0
Second Meal	655	26.8	18.40	22.0	14.0	36.0	0.0	84.0
Third Meal	653	25.9	17.90	20.0	13.0	36.0	0.0	84.0
Total Daily Dose	658	75.0	49.54	60.5	38.0	100.0	0.0	248.0
Week 24 (Visit 20)								
First Meal	645	23.8	18.55	19.0	11.0	30.0	0.0	100.0
Second Meal	643	28.4	20.93	22.0	14.0	36.0	0.0	98.0
Third Meal	643	27.5	20.53	21.0	13.0	36.0	0.0	100.0
Total Daily Dose	647	79.4	56.98	62.0	40.0	100.0	0.0	294.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 32 (Visit 21)								
First Meal	637	24.9	21.30	20.0	11.0	30.0	0.0	118.0
Second Meal	637	30.3	25.23	22.0	14.0	38.0	0.0	128.0
Third Meal	637	29.3	24.79	22.0	13.0	37.0	0.0	131.0
Total Daily Dose	639	84.2	67.49	64.0	40.0	105.0	0.0	368.0
Week 40 (Visit 22)								
First Meal	625	26.0	24.16	19.0	11.0	32.0	0.0	150.0
Second Meal	625	31.6	29.22	22.0	14.0	38.0	0.0	158.0
Third Meal	625	30.8	28.53	22.0	13.0	38.0	0.0	158.0
Total Daily Dose	627	88.1	77.77	62.0	39.0	107.0	0.0	460.0
Week 52 (Visit 23)								
First Meal	614	27.7	29.93	18.0	11.0	31.0	0.0	200.0
Second Meal	618	33.3	36.46	21.0	14.0	38.0	0.0	204.0
Third Meal	615	32.2	35.29	21.0	12.0	38.0	0.0	206.0
Total Daily Dose	621	92.4	97.61	60.0	39.0	103.0	0.0	610.0

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Baseline</b>								
First Meal	707	0.05	0.020	0.05	0.04	0.06	0.00	0.21
Second Meal	707	0.05	0.017	0.05	0.04	0.06	0.02	0.17
Third Meal	707	0.05	0.017	0.05	0.04	0.06	0.02	0.17
Total Daily Dose	708	0.15	0.051	0.14	0.12	0.17	0.05	0.52
<b>Week 0 (Visit 6)</b>								
First Meal	562	0.05	0.012	0.05	0.04	0.05	0.02	0.15
Second Meal	600	0.05	0.013	0.05	0.04	0.05	0.02	0.15
Third Meal	602	0.05	0.012	0.05	0.04	0.05	0.02	0.15
Total Daily Dose	608	0.14	0.037	0.13	0.11	0.16	0.03	0.45
<b>Week 1 (Visit 7)</b>								
First Meal	698	0.07	0.025	0.06	0.05	0.08	0.00	0.21
Second Meal	699	0.07	0.024	0.07	0.05	0.08	0.00	0.21
Third Meal	699	0.07	0.025	0.07	0.05	0.08	0.00	0.21
Total Daily Dose	700	0.21	0.071	0.20	0.16	0.25	0.00	0.62
<b>Week 2 (Visit 8)</b>								
First Meal	687	0.09	0.038	0.09	0.07	0.12	0.00	0.33
Second Meal	688	0.10	0.037	0.10	0.07	0.12	0.02	0.33
Third Meal	687	0.10	0.036	0.10	0.08	0.12	0.00	0.33
Total Daily Dose	689	0.29	0.106	0.29	0.22	0.36	0.04	1.00

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.rtf



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 3 (Visit 9)</b>								
First Meal	682	0.12	0.055	0.12	0.09	0.15	0.00	0.61
Second Meal	679	0.13	0.054	0.13	0.09	0.16	0.02	0.61
Third Meal	680	0.13	0.052	0.13	0.10	0.16	0.00	0.61
Total Daily Dose	683	0.38	0.154	0.37	0.28	0.47	0.04	1.84
<b>Week 4 (Visit 10)</b>								
First Meal	680	0.14	0.061	0.13	0.10	0.18	0.00	0.41
Second Meal	681	0.15	0.061	0.15	0.10	0.19	0.00	0.38
Third Meal	679	0.15	0.059	0.15	0.11	0.19	0.00	0.41
Total Daily Dose	681	0.44	0.173	0.43	0.31	0.55	0.00	1.19
<b>Week 5 (Visit 11)</b>								
First Meal	674	0.16	0.124	0.15	0.11	0.20	0.00	2.67
Second Meal	672	0.17	0.072	0.17	0.12	0.22	0.00	0.47
Third Meal	673	0.17	0.071	0.17	0.12	0.22	0.00	0.47
Total Daily Dose	675	0.50	0.231	0.49	0.34	0.63	0.00	3.21
<b>Week 6 (Visit 12)</b>								
First Meal	681	0.17	0.085	0.16	0.11	0.22	0.00	0.54
Second Meal	680	0.19	0.084	0.19	0.13	0.25	0.00	0.54
Third Meal	680	0.19	0.083	0.19	0.12	0.25	0.00	0.54
Total Daily Dose	683	0.55	0.239	0.54	0.37	0.70	0.00	1.62

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 7 (Visit 13)</b>								
First Meal	670	0.19	0.098	0.17	0.11	0.24	0.00	0.77
Second Meal	670	0.21	0.096	0.20	0.14	0.27	0.00	0.59
Third Meal	672	0.21	0.093	0.20	0.13	0.27	0.00	0.56
Total Daily Dose	674	0.60	0.272	0.57	0.39	0.77	0.00	1.69
<b>Week 8 (Visit 14)</b>								
First Meal	678	0.19	0.103	0.18	0.12	0.26	0.00	0.62
Second Meal	675	0.22	0.102	0.21	0.14	0.28	0.00	0.61
Third Meal	675	0.22	0.101	0.21	0.14	0.28	0.00	0.57
Total Daily Dose	679	0.62	0.288	0.58	0.40	0.82	0.00	1.69
<b>Week 10 (Visit 15)</b>								
First Meal	673	0.21	0.118	0.19	0.12	0.28	0.00	0.72
Second Meal	673	0.24	0.122	0.22	0.15	0.31	0.00	0.75
Third Meal	670	0.23	0.120	0.22	0.14	0.31	0.00	0.70
Total Daily Dose	675	0.68	0.339	0.62	0.43	0.91	0.00	1.99
<b>Week 12 (Visit 16)</b>								
First Meal	666	0.22	0.134	0.19	0.12	0.29	0.00	0.86
Second Meal	666	0.25	0.141	0.22	0.15	0.33	0.00	0.89
Third Meal	667	0.25	0.137	0.22	0.14	0.33	0.00	0.82
Total Daily Dose	668	0.72	0.387	0.65	0.43	0.96	0.00	2.41

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
<b>Week 14 (Visit 17)</b>								
First Meal	658	0.23	0.149	0.19	0.13	0.29	0.00	0.96
Second Meal	659	0.27	0.160	0.23	0.15	0.37	0.00	0.99
Third Meal	660	0.26	0.154	0.23	0.14	0.35	0.00	0.94
Total Daily Dose	660	0.75	0.437	0.66	0.43	1.02	0.00	2.79
<b>Week 16 (Visit 18)</b>								
First Meal	660	0.23	0.164	0.19	0.12	0.30	0.00	1.12
Second Meal	660	0.28	0.176	0.23	0.15	0.37	0.00	1.16
Third Meal	662	0.27	0.171	0.23	0.14	0.36	0.00	1.19
Total Daily Dose	662	0.78	0.480	0.66	0.43	1.04	0.00	3.09
<b>Week 20 (Visit 19)</b>								
First Meal	656	0.25	0.183	0.19	0.12	0.32	0.00	1.33
Second Meal	655	0.29	0.205	0.23	0.15	0.39	0.00	1.36
Third Meal	653	0.28	0.195	0.22	0.14	0.38	0.00	1.29
Total Daily Dose	658	0.81	0.547	0.67	0.43	1.06	0.00	3.93
<b>Week 24 (Visit 20)</b>								
First Meal	645	0.26	0.205	0.20	0.12	0.31	0.00	1.58
Second Meal	643	0.31	0.230	0.24	0.15	0.40	0.00	1.65
Third Meal	643	0.30	0.223	0.23	0.15	0.38	0.00	1.58
Total Daily Dose	647	0.85	0.623	0.67	0.44	1.07	0.00	4.81

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Average daily insulin dose - Average daily dose of Insulin Lispro  
 Insulin Lispro only  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 10  
 12:34 01DEC2022  
 PDPM

-----  
 Variable: Insulin Lispro (IU/kg)

Treatment Week	N	Mean	Std	Descriptive Statistics				
				Median	Q1	Q3	Min	Max
-----								
Week 32 (Visit 21)								
First Meal	637	0.27	0.243	0.20	0.12	0.32	0.00	2.11
Second Meal	637	0.33	0.283	0.24	0.15	0.41	0.00	2.19
Third Meal	637	0.31	0.274	0.24	0.14	0.39	0.00	2.11
Total Daily Dose	639	0.91	0.758	0.69	0.44	1.11	0.00	6.42
Week 40 (Visit 22)								
First Meal	625	0.28	0.284	0.20	0.13	0.32	0.00	2.32
Second Meal	625	0.34	0.332	0.23	0.15	0.41	0.00	2.39
Third Meal	625	0.33	0.320	0.23	0.15	0.40	0.00	2.39
Total Daily Dose	627	0.95	0.889	0.67	0.44	1.10	0.00	6.95
Week 52 (Visit 23)								
First Meal	614	0.30	0.362	0.20	0.12	0.32	0.00	2.80
Second Meal	618	0.36	0.425	0.23	0.15	0.39	0.00	3.12
Third Meal	615	0.35	0.406	0.22	0.14	0.39	0.00	3.06
Total Daily Dose	621	1.00	1.146	0.65	0.43	1.10	0.00	8.99

-----  
 N= number of subjects in the population; Std = Standard Deviation; Q1 = Quartile 1; Q3 = Quartile 3; Min=minimum; Max = maximum  
 TZP = Tirzepatide

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared/adex.sas7bdat  
 Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.sas  
 Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_misc\_lisp\_dose\_lisp.rtf

**Anhang 4-I.2: Rücklaufquoten für patientenberichtete Endpunkte**

<b>EQ-5D VAS</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N = 716) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N = 708) n/N (%)</b>
Baseline	712/716 (99,4)	704/708 (99,4)
Woche 52 <sup>a</sup>	690/710 (97,2)	628/700 (89,7)
Woche 52 <sup>b</sup>	690/700 (98,6)	628/661 (95,0)
a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen. b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten. EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten; VAS: Visuelle Analogskala		

<b>APPADL</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N = 716) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N = 708) n/N (%)</b>
Baseline	715/716 (99,9)	708/708 (100,0)
Woche 52 <sup>a</sup>	691/710 (97,3)	630/700 (90,0)
Woche 52 <sup>b</sup>	691/700 (98,7)	630/661 (95,3)
a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen. b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten. APPADL: Availability to Perform Physical Activities of Daily Living; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten		

<b>IW-SP</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N = 716) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N = 708) n/N (%)</b>
Baseline	716/716 (100,0)	708/708 (100,0)
Woche 52 <sup>a</sup>	691/710 (97,3)	629/700 (89,9)
Woche 52 <sup>b</sup>	691/700 (98,7)	629/661 (95,2)
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		

<b>SF-36</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N = 716) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N = 708) n/N (%)</b>
<b>Mentaler Summenscore</b>		
Baseline	711/716 (99,3)	704/708 (99,4)
Woche 52 <sup>a</sup>	690/710 (97,2)	630/700 (90,0)
Woche 52 <sup>b</sup>	690/700 (98,6)	630/661 (95,3)

<b>SF-36</b>	<b>Tirzepatid gepoolt (N = 716) n/N (%)</b>	<b>Insulin lispro (N = 708) n/N (%)</b>
<b>Physischer Summenscore</b>		
Baseline	711/716 (99,3)	704/708 (99,4)
Woche 52 <sup>a</sup>	690/710 (97,2)	630/700 (90,0)
Woche 52 <sup>b</sup>	690/700 (98,6)	630/661 (95,3)
a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen. b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten. N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)		

**Anhang 4-I.3: Ergebnisse zu Endpunkten****Anhang 4-I.3.1: Gesamtmortalität**

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 711)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<b>Mortalität</b>					
<i>Gesamtmortalität</i>					
Todesfälle	7/717 (0,98)	11/708 (1,55)	0,628 [0,245; 1,612] 0,3534	0,625 [0,241; 1,621] 0,3534	-0,006 [-0,017; 0,006] 0,3534
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-KI 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

**Anhang 4-I.3.2: HbA<sub>1c</sub>-Wert**

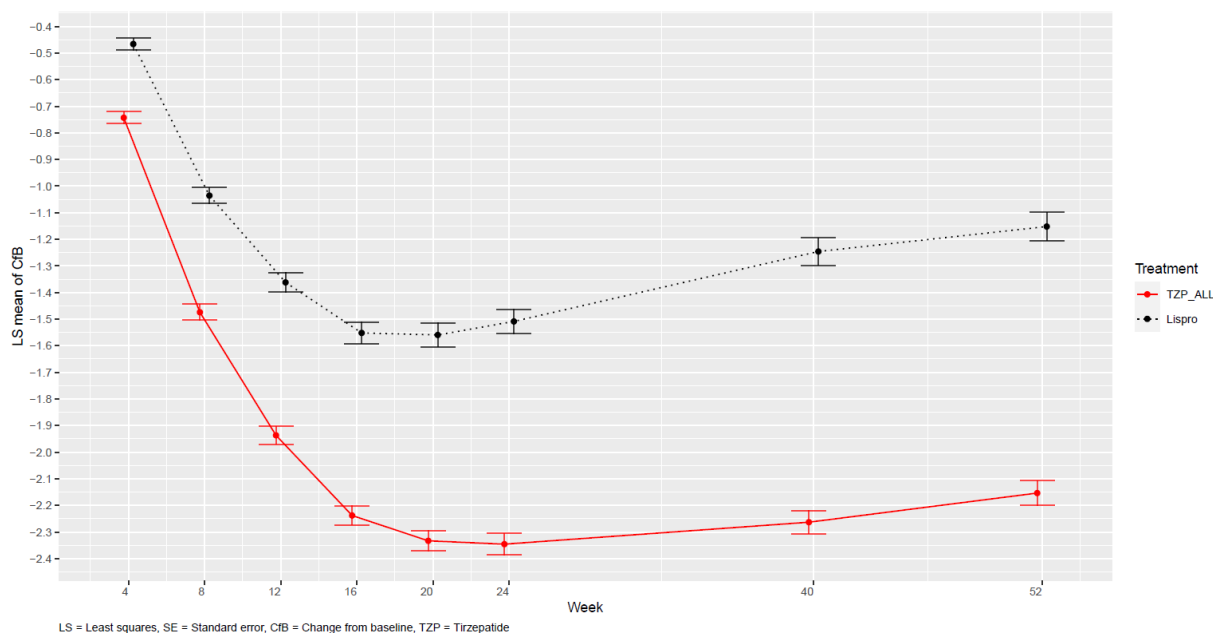
Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 711)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	N MW (SD)	N MW (SD)	
HbA <sub>1c</sub>	716 8,80 (0,98)	708 8,80 (0,96)	
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	Differenz Δ [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup> Hedges' g [95%-KI]
Woche 4	700 -0,743 (0,023)	673 -0,466 (0,023)	-0,277 [-0,34; -0,21] <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 711)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
			-0,4677 [-0,57; -0,36]
Woche 8	697 -1,474 (0,030)	678 -1,036 (0,030)	-0,438 [-0,52; -0,36] <0,0001 -0,5578 [-0,67; -0,45]
Woche 12	696 -1,937 (0,034)	671 -1,362 (0,036)	-0,575 [-0,67; -0,48] <0,0001 -0,6312 [-0,74; -0,52]
Woche 16	695 -2,238 (0,036)	666 -1,552 (0,040)	-0,686 [-0,79; -0,58] <0,0001 -0,6907 [-0,80; -0,58]
Woche 20	695 -2,333 (0,038)	653 -1,560 (0,045)	-0,774 [-0,89; -0,66] <0,0001 -0,7228 [-0,83; -0,61]
Woche 24	696 -2,346 (0,040)	655 -1,509 (0,046)	-0,837 [-0,96; -0,72] <0,0001 -0,7495 [-0,86; -0,64]
Woche 40	678 -2,263 (0,044)	640 -1,246 (0,052)	-1,017 [-1,15; -0,88] <0,0001 -0,8280 [-0,94; -0,72]
Woche 52	689 -2,154 (0,046)	629 -1,152 (0,053)	-1,002 [-1,14; -0,86] <0,0001 -0,7883 [-0,90; -0,68]
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung*Visite, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math>/<math>&gt;8,5\%</math>) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) wurden als feste Effekte, Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen.</p> <p><math>\Delta</math> entspricht der mittleren Änderung gegenüber Baseline. Die Differenz <math>\Delta</math> entspricht dem Behandlungsarmunterschied.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>			



Mittlere Reduktion (LS-Mean) des HbA<sub>1c</sub>-Wertes im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; Gesamtpopulation



Anteil der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤6,5% bzw. <5,7% erreicht haben

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 716)	Insulin lispro (N = 696)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<i>Morbidität</i>					
<i>Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert ≤6,5%</i>					
Woche 4	29/700 (4,1)	17/673 (2,5)	1,64 [0,91; 2,96] 0,099	1,69 [0,83; 3,42] 0,148	0,02 [0,00; 0,04] 0,092
Woche 8	168/697 (24,1)	54/678 (8,0)	3,02 [2,26; 4,03] <0,001	5,47 [3,73; 8,03] <0,001	0,16 [0,12; 0,20] <0,001
Woche 12	304/696 (43,7)	118/671 (17,6)	2,48 [2,06; 2,98] <0,001	4,94 [3,72; 6,58] <0,001	0,26 [0,21; 0,31] <0,001
Woche 16	391/695 (56,3)	178/666 (26,7)	2,09 [1,81; 2,40] <0,001	4,24 [3,30; 5,44] <0,001	0,29 [0,24; 0,34] <0,001
Woche 20	427/695 (61,4)	196/653 (30,0)	2,04 [1,79; 2,33] <0,001	4,44 [3,47; 5,68] <0,001	0,31 [0,26; 0,36] <0,001
Woche 24	442/696 (63,5)	179/655 (27,3)	2,32 [2,03; 2,67] <0,001	5,52 [4,30; 7,08] <0,001	0,36 [0,31; 0,41] <0,001
Woche 40	431/678 (63,6)	154/640 (24,1)	2,65 [2,28; 3,07] <0,001	6,54 [5,06; 8,46] <0,001	0,40 [0,35; 0,44] <0,001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

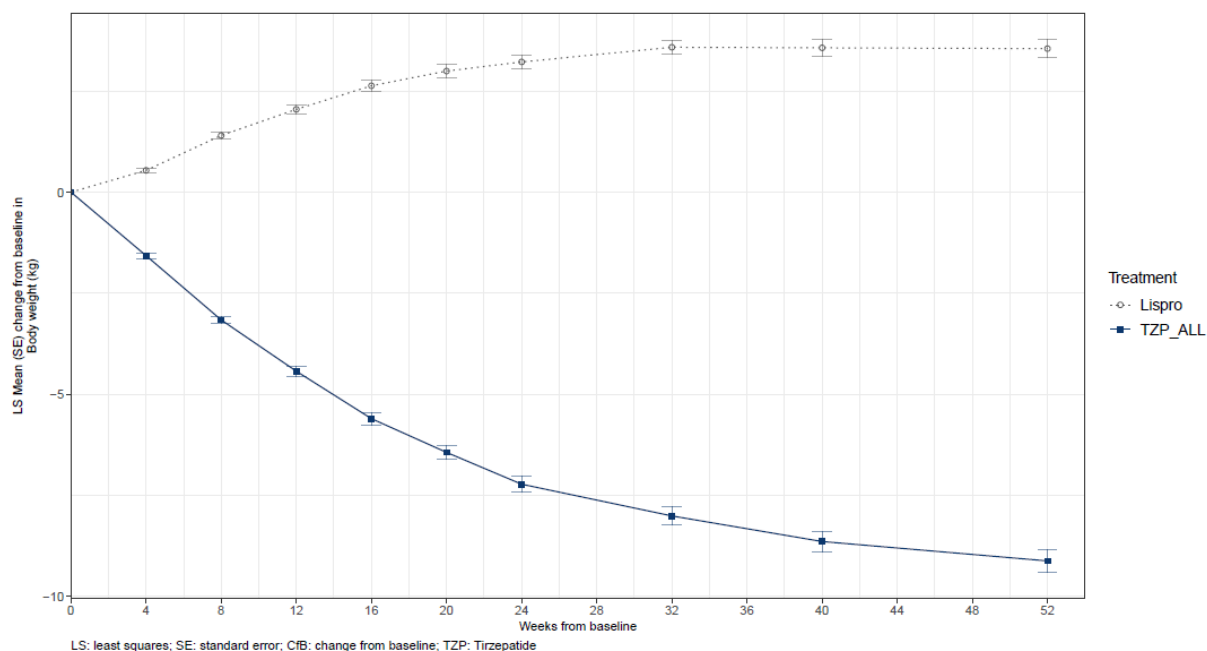
Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 716)	Insulin lispro (N = 696)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Woche 52	400/689 (58,1)	141/629 (22,4)	2,59 [2,21; 3,04] <0,001	5,70 [4,40; 7,40] <0,001	0,36 [0,31; 0,41] <0,001
<i>Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt;5,7%</i>					
Woche 4	3/700 (0,4)	2/673 (0,3)	1,43 [0,24; 8,56] 0,692	0,48 [0,05; 4,98] 0,536	0,00 [0,00; 0,01] 0,524
Woche 8	12/697 (1,7)	2/678 (0,3)	5,92 [1,33; 26,36] 0,020	5,73 [1,21; 27,12] 0,028	0,02 [-0,01; 0,05] 0,126
Woche 12	41/696 (5,9)	7/671 (1,0)	5,61 [2,53; 12,41] <0,001	6,32 [2,76; 14,48] <0,001	0,05 [0,03; 0,07] <0,001
Woche 16	90/695 (12,9)	9/666 (1,4)	9,48 [4,82; 18,65] <0,001	12,21 [6,02; 24,75] <0,001	0,12 [0,09; 0,15] <0,001
Woche 20	124/695 (17,8)	20/653 (3,1)	5,77 [3,64; 9,14] <0,001	7,50 [4,56; 12,32] <0,001	0,14 [0,11; 0,18] <0,001
Woche 24	126/696 (18,1)	18/655 (2,7)	6,54 [4,04; 10,59] <0,001	8,60 [5,13; 14,41] <0,001	0,15 [0,12; 0,18] <0,001
Woche 40	134/678 (19,8)	10/640 (1,6)	12,58 [6,68; 23,71] <0,001	17,77 [9,15; 34,50] <0,001	0,18 [0,15; 0,21] <0,001
Woche 52	129/689 (18,7)	11/629 (1,7)	10,67 [5,82; 19,57] <0,001	15,23 [8,03; 28,90] <0,001	0,17 [0,14; 0,20] <0,001
<p>Es wurden nur Patienten mit mindestens einem vorhandenem Post-Baselinelwert der Respondervariable in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: Relatives Risiko, Konfidenzintervall und p-Wert aus Log-Binomiale Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>b: Odds Ratio, Konfidenzintervall und p-Wert aus logistischer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>c: Risikodifferenz, Konfidenzintervall und p-Wert aus linearer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

**Anhang 4-I.3.3: Körpergewicht**

<b>Studie</b> <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	<b>Tirzepatid gepoolt</b> (N = 717)	<b>Insulin lispro</b> (N = 708)	<b>Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro</b>
<b>SURPASS-6</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	
Körpergewicht in kg	716 90,66 (18,49)	708 90,27 (17,68)	
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Differenz Δ</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>
Woche 4	708 -1,571 (0,070)	682 0,541 (0,061)	-2,112 [-2,29; -1,93] <0,0001 -1,2094 [-1,32; -1,10]
Woche 8	705 -3,161 (0,096)	683 1,403 (0,094)	-4,565 [-4,83; -4,30] <0,0001 -1,8228 [-1,95; -1,70]
Woche 12	704 -4,431 (0,123)	675 2,051 (0,114)	-6,482 [-6,81; -6,15] <0,0001 -2,0764 [-2,21; -1,95]
Woche 16	704 -5,605 (0,151)	671 2,634 (0,136)	-8,239 [-8,64; -7,84] <0,0001 -2,1813 [-2,31; -2,05]
Woche 20	698 -6,440 (0,179)	659 2,998 (0,155)	-9,437 [-9,90; -8,97] <0,0001 -2,1576 [-2,29; -2,02]
Woche 24	697 -7,228 (0,195)	658 3,224 (0,165)	-10,451 [-10,95; -9,95] <0,0001

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
			-2,2110 [-2,35; -2,08]
Woche 32	693 -8,013 (0,231)	648 3,587 (0,181)	-11,600 [-12,17; -11,03] <0,0001 -2,1443 [-2,28; -2,01]
Woche 40	690 -8,646 (0,253)	645 3,573 (0,204)	-12,219 [-12,86; -11,58] <0,0001 -2,0382 [-2,17; -1,91]
Woche 52	689 -9,126 (0,280)	632 3,553 (0,223)	-12,679 [-13,38; -11,98] <0,0001 -1,9285 [-2,06; -1,80]
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung*Visite, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math>/<math>&gt; 8,5\%</math>) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) wurden als feste Effekte, Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen.</p> <p><math>\Delta</math> entspricht der mittleren Änderung gegenüber Baseline. Die Differenz <math>\Delta</math> entspricht dem Behandlungsarmunterschied.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>			

Mittlere Reduktion (LS-Mean) des Körpergewichts im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin lispro; Gesamtpopulation



Anteil der Patienten, die ihr Körpergewicht um mindestens 5%, 10% bzw. 15% reduziert haben

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 716)	Insulin lispro (N = 699)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<i>Morbidität</i>					
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5%</i>					
Woche 4	38/708 (5,4)	3/682 (0,4)	12,24 [3,80; 39,45] <0,001	13,15 [4,03; 42,91] <0,001	0,05 [0,02; 0,08] <0,001
Woche 8	196/705 (27,8)	9/683 (1,3)	21,33 [11,03; 41,22] <0,001	31,19 [15,76; 61,71] <0,001	0,22 [0,16; 0,27] <0,001
Woche 12	357/704 (50,7)	9/675 (1,3)	38,20 [19,89; 73,37] <0,001	85,96 [43,45; 170,08] <0,001	0,50 [0,46; 0,53] <0,001
Woche 16	424/704 (60,2)	9/671 (1,3)	45,04 [23,47; 86,41] <0,001	124,05 [62,78; 245,13] <0,001	0,59 [0,55; 0,63] <0,001
Woche 20	462/698 (66,2)	16/659 (2,4)	27,39 [16,83; 44,56] <0,001	93,37 [54,15; 160,99] <0,001	0,64 [0,60; 0,68] <0,001
Woche 24	492/697 (70,6)	23/658 (3,5)	20,27 [13,53; 30,37] <0,001	77,50 [48,63; 123,51] <0,001	0,67 [0,63; 0,71] <0,001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 716)	Insulin lispro (N = 699)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Woche 32	494/693 (71,3)	20/648 (3,1)	23,16 [15,00; 35,74] <0,001	93,40 [56,77; 153,67] <0,001	0,68 [0,65; 0,72] <0,001
Woche 40	492/690 (71,3)	34/645 (5,3)	13,57 [9,75; 18,88] <0,001	50,72 [34,06; 75,53] <0,001	0,66 [0,62; 0,70] <0,001
Woche 52	503/689 (73,0)	43/632 (6,8)	10,76 [8,03; 14,41] <0,001	42,88 [29,58; 62,14] <0,001	0,66 [0,63; 0,70] <0,001
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥10%</i>					
Woche 4	2/708 (0,3)	0/682 (0,0)	n.b.	n.b.	0,00 [-0,07; 0,08] 0,941
Woche 8	11/705 (1,6)	2/683 (0,3)	5,33 [1,19; 23,95] 0,029	5,40 [1,19; 24,44] 0,029	0,01 [0,00; 0,02] 0,013
Woche 12	57/704 (8,1)	1/675 (0,1)	54,65 [7,59; 393,56] <0,001	59,38 [8,20; 430,07] <0,001	0,08 [0,06; 0,10] <0,001
Woche 16	149/704 (21,2)	4/671 (0,6)	35,50 [13,23; 95,30] <0,001	44,77 [16,48; 121,62] <0,001	0,21 [0,17; 0,24] <0,001
Woche 20	196/698 (28,1)	4/659 (0,6)	46,26 [17,29; 123,78] <0,001	63,93 [23,60; 173,22] <0,001	0,27 [0,24; 0,31] <0,001
Woche 24	246/697 (35,3)	3/658 (0,5)	77,41 [24,92; 240,47] <0,001	119,09 [37,91; 374, 14] <0,001	0,35 [0,31; 0,38] <0,001
Woche 32	281/693 (40,5)	4/648 (0,6)	65,69 [24,63; 175,22] <0,001	109,81 [40,61; 296,90] <0,001	0,40 [0,36; 0,44] <0,001
Woche 40	303/690 (43,9)	10/645 (1,6)	28,32 [15,23; 52,69] <0,001	49,72 [26,15; 94,52] <0,001	0,42 [0,39; 0,46] <0,001
Woche 52	322/689 (46,7)	14/632 (2,2)	21,10 [12,49; 35,63] <0,001	38,73 [22,34; 67,16] <0,001	0,45 [0,41; 0,48] <0,001
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥15%</i>					
Woche 4	0/708 (0,0)	0/682 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 8	1/705 (0,1)	0/683 (0,0)	n.b.	n.b.	0,00 [-0,07; 0,07] 0,970
Woche 12	5/704 (0,7)	1/675 (0,1)	4,79 [0,56; 40,93] 0,152	4,82 [0,56; 41,37] 0,152	0,01 [0,00; 0,01] 0,108
Woche 16	24/704 (3,4)	1/671 (0,1)	22,87 [3,10; 168,62] 0,002	23,65 [3,19; 175,29] 0,002	0,03 [0,02; 0,05] <0,001
Woche 20	57/698 (8,2)	1/659 (0,2)	53,82 [7,47; 387,52] <0,001	58,51 [8,08; 423,82] <0,001	0,08 [0,06; 0,10] <0,001
Woche 24	93/697 (13,3)	1/658 (0,2)	87,80 [12,27; 628,04] <0,001	101,16 [14,06; 727,98] <0,001	0,13 [0,11; 0,16] <0,001
Woche 32	142/693 (20,5)	1/648 (0,2)	132,78 [18,63; 946,36] <0,001	166,74 [23,25; 1.195,80] <0,001	0,20 [0,17; 0,23] <0,001

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 716)	Insulin lispro (N = 699)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Woche 40	169/690 (24,5)	3/645 (0,5)	52,66 [16,90; 164,08] <0,001	69,42 [22,04; 218,66] <0,001	0,24 [0,21; 0,27] <0,001
Woche 52	182/689 (26,4)	3/632 (0,5)	55,65 [17,87; 173,26] <0,001	75,26 [23,91; 236,95] <0,001	0,26 [0,23; 0,29] <0,001

Es wurden nur Patienten mit mindestens einem vorhandenem Post-Baselinewert der Respondervariable in die Analyse eingeschlossen.

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.

a: Relatives Risiko, Konfidenzintervall und p-Wert aus Log-Binomialer 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

**Anhang 4-I.3.4: Renale Morbidität****Anhang 4-I.3.4.1: Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr**

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 718)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)</i>			
<b>Änderung ggü. dem Ausgangswert</b>			
	<b>Nx Mean/Jahr (SE)</b>	<b>Nx Mean/Jahr (SE)</b>	<b>Differenz <math>\Delta</math> [95%-KI] p-Wert<sup>a</sup></b>
eGFR in mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	714 1,94 (0,463)	687 -0,25 (0,481)	2,19 [0,88; 3,50] 0,0010
Die Slope-Analysen zur eGFR wurden mittels MMRM durchgeführt, mit den festen Faktoren Behandlung, HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$ ), eGFR-Wert zu Baseline als Kovariate, sowie einem „random intercept and time within subjects“. Ebenso enthalten ist der Term Zeit*Behandlung.			
$\Delta$ entspricht der mittleren Änderung gegenüber Baseline. Die Differenz $\Delta$ entspricht dem Behandlungsarmunterschied.			
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.			
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Wert nach Baseline; SE: Standardfehler			

**Anhang 4-I.3.4.2: Kombiniertes renaler Endpunkt**

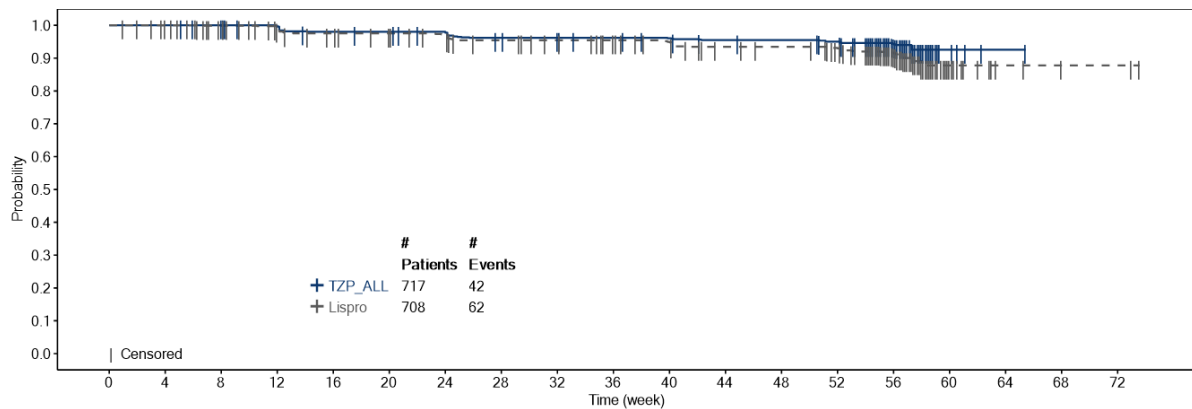
Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro HR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
<b>SURPASS-6</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts</i>			
	42/717 (5,9)	62/708 (8,8)	0,64 [0,44; 0,95] 0,0283
<i>Neuaufreten einer Makroalbuminurie</i>			
	22/717 (3,1)	46/718 (6,5)	0,46 [0,28; 0,76] 0,0026
<i>Reduktion der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline</i>			
	21/717 (2,9)	16/708 (2,3)	1,25 [0,65; 2,39] 0,5043



<i>Renaler Tod</i>			
	0	0	-
<i>Nierenerkrankung im Endstadium</i>			
	0	0	-

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.  
 eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis

Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt



	# At Risk																		
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72
TZP_ALL	717	717	715	710	696	695	692	678	677	674	671	665	664	659	470	8	1	0	0
Lispro	708	704	693	685	665	660	652	637	633	628	619	603	601	593	429	19	4	3	2

**Anhang 4-I.3.5: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS****Anhang 4-I.3.5.1: Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben**

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 716)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 7</math> Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	297/716 (41,48)	189/708 (26,69)	1,562 [1,345; 1,814] <0,0001	1,962 [1,567; 2,457] <0,0001	0,145 [0,096; 0,193] <0,0001
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	296/716 (41,34)	186/708 (26,27)	1,583 [1,361; 1,839] <0,0001	1,998 [1,594; 2,504] <0,0001	0,148 [0,099; 0,196] <0,0001
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	191/716 (26,68)	103/708 (14,55)	1,840 [1,483; 2,283] <0,0001	2,165 [1,655; 2,833] <0,0001	0,121 [0,080; 0,162] <0,0001
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Die Schätzer basieren auf einem adjustierten Modell mit LOCF. Das adjustierte Modell enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ / $>8,5\%$ ) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein). Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben. a: RR, OR und RD sowie 95%-KI aus adjustiertem Modell. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala					

**Anhang 4-I.3.5.2: Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert**

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin lispro	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	-
EQ-5D-VAS-Wert	712 74,78 (16,989)	704 74,74 (15,739)	-
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>MWD</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>
Woche 52	699 3,734 (0,830)	646 -0,912 (0,850)	4,65 [3,13; 6,16] <0,001 0,21 [0,11; 0,32]
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. a: ANCOVA-Modell mit LOCF. Das Modell zum Behandlungsunterschied enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ , $> 8,5\%$ [ $\leq 69$ , $> 69$ mmol/mol]), Einnahme von Metformin zu Baseline (ja/nein) als fixe Effekte und Wert zu Baseline als Kovariate. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least squares; mmol: Millimol; mol: Mol; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala			

**Anhang 4-I.3.6: Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL****Anhang 4-I.3.6.1: Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL erreicht haben**

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 716)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<i>Morbidität</i>					
<i>Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	154/716 (21,51)	92/708 (12,99)	1,642 [1,300; 2,075] <0,0001	1,846 [1,389; 2,453] <0,0001	0,082 [0,044; 0,120] <0,0001
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>Die Schätzer basieren auf einem adjustierten Modell mit LOCF. Das adjustierte Modell enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math>/<math>&gt;8,5\%</math>) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein). Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben.</p> <p>a: RR, OR und RD sowie 95%-KI aus adjustiertem Modell.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); HbA<sub>1c</sub>: 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

**Anhang 4-I.3.7: Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP****Anhang 4-I.3.7.1: Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem IW-SP erreicht haben**

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 716)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	281/716 (39,25)	156/708 (22,03)	1,755 [1,487; 2,070] <0,0001	2,310 [1,826; 2,922] <0,0001	0,172 [0,125; 0,219] <0,0001
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>Die Schätzer basieren auf einem adjustierten Modell mit LOCF. Das adjustierte Modell enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math>/<math>&gt;8,5\%</math>) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein). Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben.</p> <p>a: RR, OR und RD sowie 95%-KI aus adjustiertem Modell.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

**Anhang 4-I.3.8: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36****Anhang 4-I.3.8.1: Anteil der Patienten, die eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben**

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 716)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	206/716 (28,77)	135/708 (19,07)	1,495 [1,238; 1,805] <0,0001	1,717 [1,337; 2,206] <0,0001	0,093 [0,050; 0,137] <0,0001
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 9,6</math> Punkte auf der SF-36 MCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	118/716 (16,48)	68/708 (9,60)	1,702 [1,292; 2,244] 0,0002	1,873 [1,355; 2,587] 0,0001	0,064 [0,030; 0,098] 0,0002
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	181/716 (25,28)	117/708 (16,53)	1,518 [1,235; 1,867] <0,0001	1,701 [1,308; 2,212] <0,0001	0,086 [0,043; 0,129] <0,0001
<i>Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um <math>\geq 9,7</math> Punkte auf der SF-36 PCS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	73/716 (10,20)	53/708 (7,49)	1,354 [0,967; 1,895] 0,0772	1,400 [0,964; 2,033] 0,0773	0,032 [-0,001; 0,064] 0,0567
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. Die Schätzer basieren auf einem adjustierten Modell mit LOCF. Das adjustierte Modell enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA <sub>1c</sub> -Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$ ) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein). Der Nenner enthält alle Patienten eines Studienarms, einschließlich derer, die den Fragebogen weder zu Baseline noch zu Woche 52 ausgefüllt haben. a: RR, OR und RD sowie 95%-KI aus adjustiertem Modell. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCS: Mental Component Score; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 role-emotional domain scores (norm-based) of >=6.9 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:16 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements Increase in SF-36 Role-Emotional domain score of >= 6.9 points						
Overall						
	139/708 (19.63)	TZP_ALL	186/716 (25.98)	1.322 [1.092, 1.601] 0.0043	1.428 [1.109, 1.838] 0.0058	0.049 [0.006, 0.093] 0.0261

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an adjusted model with last observation carried forward (LOCF). The adjusted model contained treatment, country/pooled country, baseline HbA1c ( $\leq 8.5\%$ ,  $> 8.5\%$  [ $\leq 69$ ,  $> 69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by adjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36emrl\_improv\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36emrl\_improv\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 general health domain scores (norm-based) of >=6.6 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:16 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements Increase in SF-36 of General Health domain score >= 6.6 points						
Overall						
	126/708 (17.80)	TZP_ALL	231/716 (32.26)	1.816 [1.502, 2.194] <.0001	2.199 [1.711, 2.824] <.0001	0.138 [0.093, 0.182] <.0001

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an adjusted model with last observation carried forward (LOCF). The adjusted model contained treatment, country/pooled country, baseline HbA1c ( $\leq 8.5\%$ ,  $> 8.5\%$  [ $\leq 69$ ,  $> 69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by adjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36genh\_improv\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36genh\_improv\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 mental health domain scores (norm-based) of  $\geq 7.4$  points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:16 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements Increase in SF-36 Mental Health domain score of $\geq 7.4$ points						
Overall						
	115/708 (16.24)	TZP_ALL	172/716 (24.02)	1.471 [1.193, 1.814] 0.0003	1.648 [1.262, 2.151] 0.0002	0.078 [0.037, 0.119] 0.0002

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an adjusted model with last observation carried forward (LOCF). The adjusted model contained treatment, country/pooled country, baseline HbA1c ( $\leq 8.5\%$ ,  $> 8.5\%$  [ $\leq 69$ ,  $> 69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by adjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mh\_improv\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mh\_improv\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 bodily pain domain scores (norm-based) of >=5.9 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:16 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements Increase in SF-36 Bodily Pain domain score of >= 5.9 points						
Overall						
	132/708 (18.64)	TZP_ALL	202/716 (28.21)	1.490 [1.230, 1.805] <.0001	1.719 [1.335, 2.212] <.0001	0.096 [0.052, 0.139] <.0001

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an adjusted model with last observation carried forward (LOCF). The adjusted model contained treatment, country/pooled country, baseline HbA1c ( $\leq 8.5\%$ ,  $> 8.5\%$  [ $\leq 69$ ,  $> 69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by adjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pain\_improv\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pain\_improv\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 role-physical domain scores (norm-based) of >=5.3 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:16 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements Increase in SF-36 Role-Physical domain score of >= 5.3 points						
Overall						
	130/708 (18.36)	TZP_ALL	180/716 (25.14)	1.362 [1.116, 1.663] 0.0023	1.487 [1.151, 1.922] 0.0024	0.064 [0.021, 0.108] 0.0035

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an adjusted model with last observation carried forward (LOCF). The adjusted model contained treatment, country/pooled country, baseline HbA1c (<=8.5%, >8.5% [<=69, >69 mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by adjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36phrl\_improv\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36phrl\_improv\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 physical functioning domain scores (norm-based) of >=5.8 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:16 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements Increase in SF-36 Physical Functioning domain score of >= 5.8 points						
Overall						
	89/708 (12.57)	TZP_ALL	132/716 (18.44)	1.476 [1.155, 1.888] 0.0019	1.574 [1.173, 2.114] 0.0025	0.047 [0.010, 0.084] 0.0120

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an adjusted model with last observation carried forward (LOCF). The adjusted model contained treatment, country/pooled country, baseline HbA1c ( $\leq 8.5\%$ ,  $> 8.5\%$  [ $\leq 69$ ,  $> 69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by adjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36phys\_improv\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36phys\_improv\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
social functioning domain scores (norm-based) of >=5.9 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: overall only)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
14:16 01DEC2022  
PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements Increase in SF-36 Social Functioning domain score of >= 5.9 points						
Overall						
	100/708 (14.12)	TZP_ALL	149/716 (20.81)	1.446 [1.151, 1.818] 0.0016	1.576 [1.189, 2.087] 0.0015	0.067 [0.028, 0.106] 0.0010

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an adjusted model with last observation carried forward (LOCF). The adjusted model contained treatment, country/pooled country, baseline HbA1c ( $\leq 8.5\%$ ,  $> 8.5\%$  [ $\leq 69$ ,  $> 69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by adjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36soc\_improv\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36soc\_improv\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form vitality domain scores (norm-based) of >=6.5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:16 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements						
I8F-MC-GPHD SF-36 domains - improvements Increase in SF-36 Vitality domain score of >= 6.5 points						
Overall						
	102/708 (14.41)	TZP_ALL	150/716 (20.95)	1.446 [1.152, 1.817] 0.0015	1.569 [1.188, 2.073] 0.0015	0.061 [0.021, 0.100] 0.0028

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an adjusted model with last observation carried forward (LOCF). The adjusted model contained treatment, country/pooled country, baseline HbA1c ( $\leq 8.5\%$ ,  $> 8.5\%$  [ $\leq 69$ ,  $> 69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by adjusted model.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36vita\_improv\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36vita\_improv\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

### Anhang 4-I.3.8.2: Änderung des SF-36 MCS und PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin lispro	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<b>SURPASS-6</b>			
<b>Morbidität</b>			
<i>Änderung des SF-36 MCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	-
SF-36 MCS-Wert	711 49,57 (9,539)	704 49,46 (9,868)	-
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>MWD</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>
Woche 52	699 0,804 (0,515)	647 -1,027 (0,529)	1,83 [0,89; 2,77] <0,001 0,14 [0,03; 0,24]
<i>Änderung des SF-36 PCS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
<b>Ausgangswert</b>			
	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	<b>N</b> <b>MW</b> <b>(SD)</b>	-
SF-36 PCS-Wert	711 47,41 (8,180)	704 47,15 (8,193)	-
<b>Änderung gegenüber Ausgangswert</b>			
	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>Nx</b> <b>LS Mean</b> <b>(SE)</b>	<b>MWD</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert<sup>a</sup></b> <b>Hedges' g</b> <b>[95%-KI]</b>
Woche 52	699 0,857 (0,403)	647 -1,086 (0,414)	1,94 [1,21; 2,68] <0,001 0,18 [0,08; 0,29]

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt	Insulin lispro	Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: ANCOVA-Modell mit LOCF. Das Modell zum Behandlungsunterschied enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math>, <math>&gt; 8,5\%</math> [<math>\leq 69</math>, <math>&gt; 69</math> mmol/mol]), Einnahme von Metformin zu Baseline (ja/nein) als fixe Effekte und Wert zu Baseline als Kovariate.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least squares; MCS: Mental Component Score; mmol: Millimol; mol: Mol; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; PCS: Physical Component Score; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen)</p>			



**Anhang 4-I.3.9: Jegliche unerwünschte Ereignisse**

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N =708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)</i>					
Patienten mit Ereignis	515/717 (71,83)	394/708 (55,65)	1,291 [1,191; 1,398] <0,0001	2,032 [1,630; 2,532] <0,0001	0,162 [0,113; 0,211] <0,0001
<i>Unerwünschte Ereignisse (schwer)</i>					
Patienten mit Ereignis	67/717 (9,34)	71/708 (10,03)	0,932 [0,678; 1,280] 0,7203	0,925 [0,651; 1,314] 0,7203	-0,007 [-0,038; 0,024] 0,7203
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>					
Patienten mit Ereignis	44/717 (6,14)	77/708 (10,88)	0,564 [0,395; 0,805] 0,0016	0,536 [0,364; 0,788] 0,0016	-0,047 [-0,076; -0,019] 0,0016
<i>UE, die zu einer Hospitalisierung führten</i>					
Patienten mit Ereignis	42/717 (5,86)	52/708 (7,34)	0,798 [0,538; 1,182] 0,2863	0,785 [0,515; 1,195] 0,2863	-0,015 [-0,041; 0,011] 0,2863
<i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</i>					
Patienten mit Ereignis	43/717 (6,00)	17/708 (2,40)	2,498 [1,438; 4,337] 0,0008	2,593 [1,464; 4,592] 0,0008	0,036 [0,015; 0,057] 0,0008
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%-KI 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					

**Anhang 4-I.3.10: UE von besonderem Interesse****Anhang 4-I.3.10.1: Ergebnisse für Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse**

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Schwere Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	2/717 (0,28)	25/708 (3,53)	0,079 [0,019; 0,332] <0,0001	0,076 [0,018; 0,324] <0,0001	-0,033 [-0,047; -0,018] <0,0001
<i>Nächtliche schwere Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	2/717 (0,28)	11/708 (1,55)	0,180 [0,040; 0,807] 0,0121	0,177 [0,039; 0,803] 0,0121	-0,013 [-0,023; -0,003] 0,0121
<i>Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte<sup>b</sup></i>					
Patienten mit Ereignis	3/717 (0,42)	14/708 (1,98)	0,212 [0,061; 0,733] 0,0069	0,208 [0,060; 0,728] 0,0069	-0,016 [-0,027; -0,004] 0,0069
<i>Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker &lt;54 mg/dL)</i>					
Patienten mit Ereignis	57/717 (7,95)	305/708 (43,08)	0,185 [0,142; 0,240] <0,0001	0,114 [0,084; 0,155] <0,0001	-0,351 [-0,393; -0,310] <0,0001
<i>Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)</i>					
Patienten mit Ereignis	171/717 (23,85)	454/708 (64,12)	0,372 [0,323; 0,429] <0,0001	0,175 [0,139; 0,221] <0,0001	-0,403 [-0,450; -0,356] <0,0001
<i>Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	27/717 (3,77)	118/708 (16,67)	0,226 [0,151; 0,339] <0,0001	0,196 [0,127; 0,301] <0,0001	-0,129 [-0,160; -0,098] <0,0001
<i>Pankreatitis</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
<i>Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	15/717 (2,09)	17/708 (2,40)	0,871 [0,439; 1,731] 0,7239	0,869 [0,430; 1,753] 0,7239	-0,003 [-0,018; 0,012] 0,7239

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	1/708 (0,14)	0,329 [0,013; 8,066] 0,4968	0,329 [0,013; 8,082] 0,4968	-0,001 [-0,004; 0,001] 0,4968
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit– alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	3/717 (0,42)	1/708 (0,14)	2,962 [0,309; 28,411] 0,6245	2,971 [0,308; 28,626] 0,6245	0,003 [-0,003; 0,008] 0,6245
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	16/717 (2,23)	8/708 (1,13)	1,975 [0,851; 4,585] 0,1483	1,997 [0,849; 4,697] 0,1483	0,011 [-0,002; 0,024] 0,1483
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	7/717 (0,98)	1/708 (0,14)	6,912 [0,853; 56,036] 0,0696	6,970 [0,855; 56,801] 0,0696	0,008 [0,001; 0,016] 0,0696
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
<i>Diabetische Retinopathien – alle Schweregrade</i>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

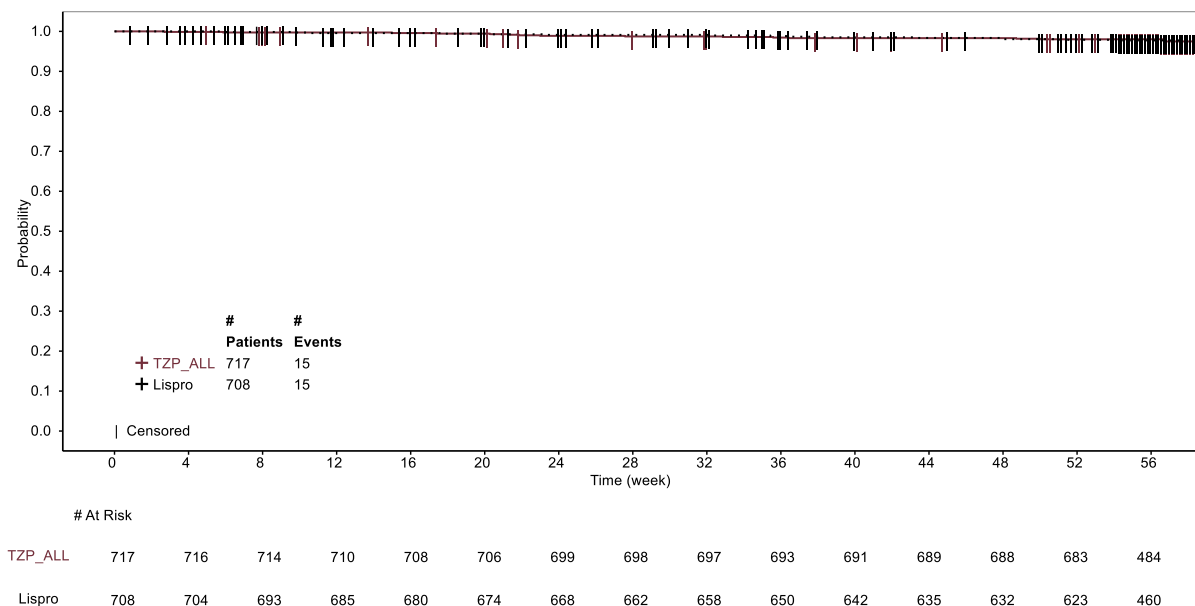
Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
Patienten mit Ereignis	6/717 (0,84)	9/708 (1,27)	0,658 [0,236; 1,840] 0,4494	0,655 [0,232; 1,851] 0,4494	-0,004 [-0,015; 0,006] 0,4494
<i>Diabetische Retinopathien – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	1/717 (0,14)	3/708 (0,42)	0,329 [0,034; 3,157] 0,3713	0,328 [0,034; 3,163] 0,3713	-0,003 [-0,008; 0,003] 0,3713
<i>Diabetische Retinopathien – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	1/708 (0,14)	0,329 [0,013; 8,066] 0,4968	0,329 [0,013; 8,082] 0,4968	-0,001 [-0,004; 0,001] 0,4968
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	12/717 (1,67)	3/708 (0,42)	3,950 [1,119; 13,937] 0,0343	4,000 [1,124; 14,236] 0,0343	0,012 [0,002; 0,023] 0,0343
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	2/717 (0,28)	1/708 (0,14)	1,975 [0,179; 21,731] >0,9999	1,978 [0,179; 21,859] >0,9999	0,001 [-0,003; 0,006] >0,9999
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	2/717 (0,28)	1/708 (0,14)	1,975 [0,179; 21,731] >0,9999	1,978 [0,179; 21,859] >0,9999	0,001 [-0,003; 0,006] >0,9999
<i>Erkrankungen der Leber – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	26/717 (3,63)	16/708 (2,26)	1,605 [0,868; 2,965] 0,1582	1,627 [0,865; 3,061] 0,1582	0,014 [-0,004; 0,031] 0,1582
<i>Erkrankungen der Leber – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	3/717 (0,42)	1/708 (0,14)	2,962 [0,309; 28,411] 0,6245	2,971 [0,308; 28,626] 0,6245	0,003 [-0,003; 0,008] 0,6245
<i>Erkrankungen der Leber – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	2/717 (0,28)	1/708 (0,14)	1,975 [0,179; 21,731] >0,9999	1,978 [0,179; 21,859] >0,9999	0,001 [-0,003; 0,006] >0,9999
<i>Schwere gastrointestinale Ereignisse</i>					
Patienten mit Ereignis	19/717 (2,65)	2/708 (0,28)	9,381 [2,193; 40,124] 0,0002	9,609 [2,230; 41,407] 0,0002	0,024 [0,011; 0,036] 0,0002

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Schwere gastrointestinale Ereignisse - schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	1/717 (0,14)	2/708 (0,28)	0,494 [0,045; 5,433] 0,6224	0,493 [0,045; 5,449] 0,6224	-0,001 [-0,006; 0,003] 0,6224
<i>Akute renale Ereignisse – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	5/717 (0,70)	8/708 (1,13)	0,617 [0,203; 1,877] 0,4191	0,614 [0,200; 1,887] 0,4191	-0,004 [-0,014; 0,006] 0,4191
<i>Akute renale Ereignisse – schwer</i>					
0/107 (0,00)	2/717 (0,28)	0/708 (0,00)	4,937 [0,237; 102,658] 0,4997	4,951 [0,237; 103,311] 0,4997	0,003 [-0,001; 0,007] 0,4997
<i>Akute renale Ereignisse – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	2/717 (0,28)	0/708 (0,00)	4,937 [0,237; 102,658] 0,4997	4,951 [0,237; 103,311] 0,4997	0,003 [-0,001; 0,007] 0,4997
<i>Metabolische Azidose; einschließlich diabetische Ketoazidose</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
<i>Amputation / periphere Revaskularisation</i>					
Patienten mit Ereignis	0/717 (0,00)	0/708 (0,00)	-	-	-
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%-KI erfolgte unadjustiert.					
b: Gemäß statistischem Analyseplan [32] war für diesen Endpunkt, bei ausreichender Anzahl der Ereignisse, eine Ereigniszeitanalyse vorgesehen. Das diesbezügliche Ergebnis beträgt HR: 0,201 [0,058; 0,698]; 0,0116 (Hazard Ratio, zweiseitige Konfidenzintervalle und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell).					
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					
dL: Deziliter; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

**Anhang 4-I.3.10.2: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE**

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro HR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
<b>SURPASS-6</b>			
<i>Sicherheit</i>			
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE</i>			
Patienten mit Ereignis	15 (2,1)	15 (2,1)	HR: 0,95 [0,47; 1,95] 0,892
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache</i>			
Patienten mit Ereignis	6 (0,8)	2 (0,3)	HR: 2,93 [0,59; 14,50] 0,189
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt</i>			
Patienten mit Ereignis	2 (0,3)	5 (0,7)	HR: 0,38 [0,07; 1,94] 0,244
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris</i>			
Patienten mit Ereignis	0 (0,0)	2 (0,3)	HR: n.b.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>			
Patienten mit Ereignis	0 (0,0)	1 (0,1)	HR: n.b.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention</i>			
Patienten mit Ereignis	2 (0,3)	7 (1,0)	HR: 0,27 [0,06; 1,29] 0,100
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse</i>			
Patienten mit Ereignis	7 (1,0)	3 (0,4)	HR: 2,23 [0,58; 8,61] 0,246
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: Schwere kardiale Komplikation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar			

Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE



Anhang 4-I.3.10.3: Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf

Woche	Schwere Hypoglykämien (n (%); E)		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=717	Insulin lispro N=708	Tirzepatid gepoolt N=717	Insulin lispro N=708	Tirzepatid gepoolt N=717	Insulin lispro N=708
Gesamt	N=717	N=708	N=717	N=708	N=717	N=708
	2 (0,28); 11	25 (3,53); 36	57 (7,95); 248	305 (43,08); 2.177	171 (23,85)	454 (64,12)
Baseline	N=717	N=708	N=717	N=708	N=717	N=708
	3 (0,42); 3	0 (0,00); 0	21 (2,93); 61	18 (2,54); 61	74 (10,32)	60 (8,47)
0-4	N=717	N=707	N=717	N=707	N=717	N=707
	0 (0,00); 0	3 (0,42); 3	14 (1,95); 32	39 (5,52); 62	43 (6,00)	113 (15,98)
4-8	N=715	N=696	N=715	N=696	N=715	N=696
	0 (0,00); 0	3 (0,43); 3	14 (1,96); 19	85 (12,21); 170	54 (7,55)	203 (29,17)

Woche	Schwere Hypoglykämien (n (%); E)		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=717	Insulin lispro N=708	Tirzepatid gepoolt N=717	Insulin lispro N=708	Tirzepatid gepoolt N=717	Insulin lispro N=708
8-12	N=710	N=691	N=710	N=691	N=710	N=691
	0 (0,00); 0	6 (0,87); 7	7 (0,99); 11	99 (14,33); 193	31 (4,37)	227 (32,85)
12-16	N=708	N=679	N=708	N=679	N=708	N=679
	0 (0,00); 0	5 (0,74); 9	12 (1,69); 20	99 (14,58); 179	50 (7,06)	227 (33,43)
16-20	N=705	N=671	N=705	N=671	N=705	N=671
	0 (0,00); 0	1 (0,15); 1	5 (0,71); 9	95 (14,16); 211	33 (4,68)	211 (31,45)
20-24	N=704	N=666	N=704	N=666	N=704	N=666
	1 (0,14); 1	3 (0,45); 3	6 (0,85); 11	96 (14,41); 202	29 (4,12)	213 (31,98)
24-32	N=700	N=659	N=700	N=659	N=700	N=659
	1 (0,14); 1	3 (0,46); 3	11 (1,57); 44	121 (18,36); 358	37 (5,29)	232 (35,20)
32-40	N=695	N=648	N=695	N=648	N=695	N=648
	2 (0,29); 2	2 (0,31); 2	10 (1,44); 35	114 (17,59); 344	39 (5,61)	214 (33,02)
40 - Ende der Behandlungsphase	N=695	N=646	N=695	N=646	N=695	N=646
	2 (0,29); 7	4 (0,62); 5	12 (1,73); 54	111 (17,18); 436	40 (5,76)	195 (30,19)
Safety Follow-Up	N=691	N=644	N=691	N=644	N=691	N=644
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	4 (0,58); 12	10 (1,55); 21	18 (2,60)	48 (7,45)

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.

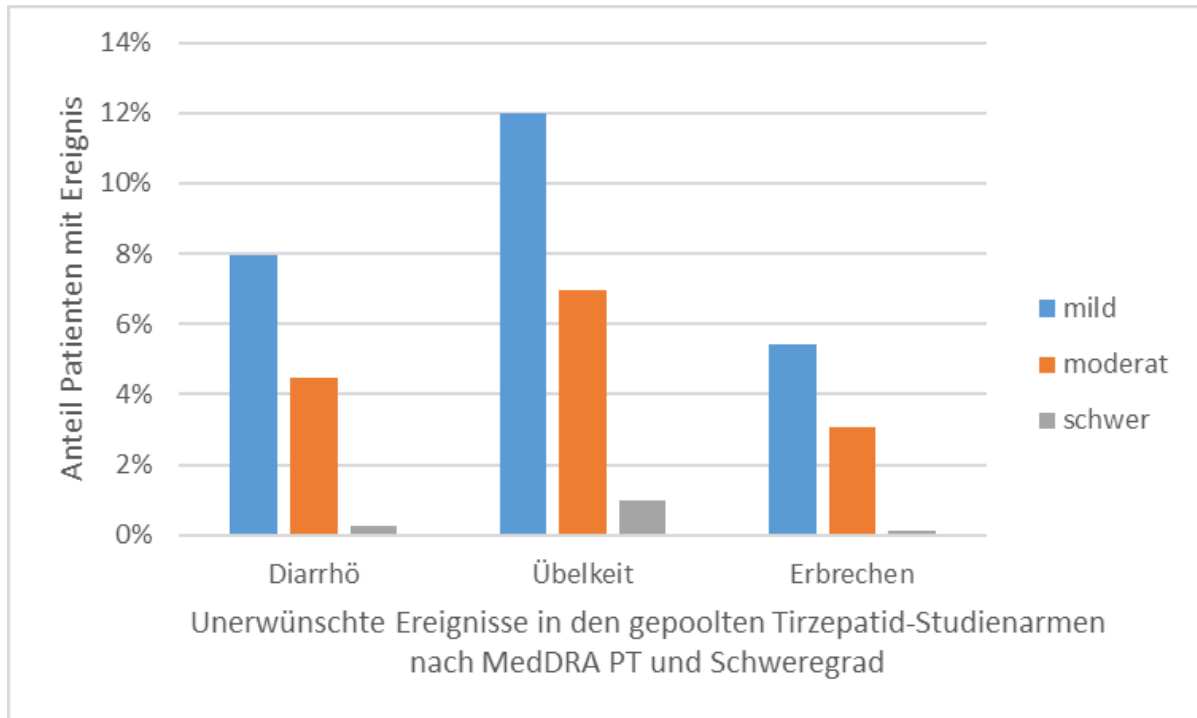
dL: Deziliter; E: Anzahl der Ereignisse; mg: Milligramm; N: Anzahl Patienten mit Wert zu Baseline und post-Baseline-Wert zum jeweiligen Zeitpunkt; n (%): Anzahl (Anteil) Patienten mit Ereignis



**Anhang 4-I.3.10.4: Ergebnisse für die MedDRA Preferred Terms „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“**

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	91/717 (12,69)	17/708 (2,40)	5,286 [3,183; 8,779] <0,0001	5,909 [3,481; 10,029] <0,0001	0,103 [0,076; 0,130] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	57/717 (7,95)	9/708 (1,27)	6,254 [3,120; 12,535] <0,0001	6,708 [3,294; 13,657] <0,0001	0,067 [0,045; 0,088] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	32/717 (4,46)	8/708 (1,13)	3,950 [1,833; 8,511] 0,0002	4,088 [1,870; 8,934] 0,0002	0,033 [0,016; 0,050] 0,0002
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	2/717 (0,28)	0/708 (0,00)	4,937 [0,237; 102,658] 0,4997	4,951 [0,237; 103,311] 0,4997	0,003 [-0,001; 0,007] 0,4997
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	143/717 (19,94)	8/708 (1,13)	17,651 [8,726; 35,703] <0,0001	21,799 [10,605; 44,810] <0,0001	0,188 [0,158; 0,218] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	86/717 (11,99)	5/708 (0,71)	16,984 [6,935; 41,593] <0,0001	19,163 [7,729; 47,512] <0,0001	0,113 [0,088; 0,137] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	50/717 (6,97)	3/708 (0,42)	16,457 [5,157; 52,519] <0,0001	17,616 [5,468; 56,750] <0,0001	0,065 [0,046; 0,085] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	7/717 (0,98)	0/708 (0,00)	14,812 [0,848; 258,852] 0,0154	14,958 [0,853; 262,390] 0,0154	0,010 [0,003; 0,017] 0,0154

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	62/717 (8,65)	4/708 (0,56)	15,305 [5,598; 41,845] <0,0001	16,660 [6,027; 46,047] <0,0001	0,081 [0,060; 0,102] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	39/717 (5,44)	2/708 (0,28)	19,255 [4,667; 79,438] <0,0001	20,305 [4,884; 84,418] <0,0001	0,052 [0,035; 0,069] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	22/717 (3,07)	2/708 (0,28)	10,862 [2,564; 46,019] <0,0001	11,174 [2,618; 47,699] <0,0001	0,028 [0,015; 0,041] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	1/717 (0,14)	0/708 (0,00)	2,962 [0,121; 72,596] >0,9999	2,967 [0,121; 72,943] >0,9999	0,001 [-0,001; 0,004] >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%-KI 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					



**Anhang 4-I.4: Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse**

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs ADVERSE EVENTS							
Overall	378/708 (53.39)	TZP_ALL	509/717 (70.99)	1.330 [1.223, 1.445] <.0001	2.136 [1.717, 2.659] <.0001	0.176 [0.126, 0.226] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.6212
<30 kg/m2	129/230 (56.09)	TZP_ALL	161/210 (76.67)	1.367 [1.192, 1.567] <.0001	2.573 [1.703, 3.886] <.0001	0.206 [0.120, 0.292] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	138/261 (52.87)	TZP_ALL	183/265 (69.06)	1.306 [1.135, 1.502] 0.0002	1.989 [1.393, 2.840] 0.0002	0.162 [0.080, 0.244] 0.0002	
>=35 kg/m2	111/217 (51.15)	TZP_ALL	165/242 (68.18)	1.333 [1.140, 1.558] 0.0003	2.046 [1.400, 2.991] 0.0003	0.170 [0.082, 0.259] 0.0003	
Baseline BMI Group 3							0.1284
<40 kg/m2	330/624 (52.88)	TZP_ALL	444/617 (71.96)	1.361 [1.245, 1.487] <.0001	2.286 [1.806, 2.894] <.0001	0.191 [0.138, 0.244] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	48/84 (57.14)	TZP_ALL	65/100 (65.00)	1.138 [0.900, 1.438] 0.2909	1.393 [0.767, 2.529] 0.2909	0.079 [-0.063, 0.220] 0.2909	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9508
<=8.5%	161/301 (53.49)	TZP_ALL	217/306 (70.92)	1.326 [1.167, 1.506] <.0001	2.120 [1.517, 2.964] <.0001	0.174 [0.098, 0.250] <.0001	
>8.5%	217/407 (53.32)	TZP_ALL	292/411 (71.05)	1.333 [1.194, 1.487] <.0001	2.148 [1.610, 2.868] <.0001	0.177 [0.112, 0.243] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0666
No	50/102 (49.02)	TZP_ALL	92/119 (77.31)	1.577 [1.265, 1.966] <.0001	3.544 [1.987, 6.320] <.0001	0.283 [0.160, 0.406] <.0001	
Yes	328/606 (54.13)	TZP_ALL	417/598 (69.73)	1.288 [1.177, 1.410] <.0001	1.953 [1.541, 2.474] <.0001	0.156 [0.102, 0.210] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.9401

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	36/65 (55.38)	TZP_ALL	47/65 (72.31)	1.306 [1.002, 1.702] 0.0674	2.103 [1.013, 4.369] 0.0674	0.169 [0.007, 0.332] 0.0674	
>=60 mL/min/1.73m2	342/643 (53.19)	TZP_ALL	462/652 (70.86)	1.332 [1.220, 1.454] <.0001	2.140 [1.702, 2.691] <.0001	0.177 [0.125, 0.229] <.0001	
Duration of Diabetes							0.5536
<=10 years	116/232 (50.00)	TZP_ALL	150/227 (66.08)	1.322 [1.127, 1.549] 0.0006	1.948 [1.337, 2.839] 0.0006	0.161 [0.072, 0.250] 0.0006	
>10 years	262/476 (55.04)	TZP_ALL	359/490 (73.27)	1.331 [1.208, 1.467] <.0001	2.238 [1.710, 2.931] <.0001	0.182 [0.123, 0.242] <.0001	
Geographic Region 2							0.0183
Europe	115/219 (52.51)	TZP_ALL	136/224 (60.71)	1.156 [0.981, 1.363] 0.0852	1.398 [0.959, 2.038] 0.0852	0.082 [-0.010, 0.174] 0.0852	
Latin America	213/406 (52.46)	TZP_ALL	309/409 (75.55)	1.440 [1.293, 1.604] <.0001	2.800 [2.078, 3.772] <.0001	0.231 [0.167, 0.295] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)

Page 4 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

6:33 22JUN2023

(safety analysis set: overall and by subgroups)

PDFM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	50/83 (60.24)	TZP_ALL	64/84 (76.19)	1.265 [1.023, 1.563] 0.0313	2.112 [1.084, 4.116] 0.0313	0.159 [0.020, 0.299] 0.0313	
Insulin Optimization							0.3927
No (Group 1A)	58/128 (45.31)	TZP_ALL	85/124 (68.55)	1.513 [1.209, 1.894] 0.0002	2.630 [1.572, 4.401] 0.0002	0.232 [0.114, 0.351] 0.0002	
Yes (Group 1B/2)	320/580 (55.17)	TZP_ALL	424/593 (71.50)	1.296 [1.185, 1.417] <.0001	2.038 [1.600, 2.597] <.0001	0.163 [0.109, 0.218] <.0001	
OECD Countries							0.0189
Non-OECD	217/437 (49.66)	TZP_ALL	321/445 (72.13)	1.453 [1.300, 1.623] <.0001	2.624 [1.985, 3.471] <.0001	0.225 [0.162, 0.287] <.0001	
OECD	161/271 (59.41)	TZP_ALL	188/272 (69.12)	1.163 [1.025, 1.320] 0.0200	1.529 [1.074, 2.178] 0.0200	0.097 [0.017, 0.177] 0.0200	
Pooled Age Group 1							0.6827

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	263/479 (54.91)	TZP_ALL	357/499 (71.54)	1.303 [1.181, 1.437] <.0001	2.065 [1.584, 2.691] <.0001	0.166 [0.107, 0.226] <.0001	
>=65 Years	115/229 (50.22)	TZP_ALL	152/218 (69.72)	1.388 [1.188, 1.623] <.0001	2.283 [1.549, 3.365] <.0001	0.195 [0.106, 0.284] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.1613
N	261/505 (51.68)	TZP_ALL	356/497 (71.63)	1.386 [1.253, 1.533] <.0001	2.360 [1.817, 3.067] <.0001	0.199 [0.141, 0.258] <.0001	
Y	117/203 (57.64)	TZP_ALL	153/220 (69.55)	1.207 [1.042, 1.397] 0.0115	1.679 [1.125, 2.504] 0.0115	0.119 [0.028, 0.210] 0.0115	
Sex							0.6958
Female	218/396 (55.05)	TZP_ALL	311/426 (73.00)	1.326 [1.193, 1.475] <.0001	2.208 [1.650, 2.955] <.0001	0.180 [0.115, 0.244] <.0001	
Male	160/312 (51.28)	TZP_ALL	198/291 (68.04)	1.327 [1.161, 1.517] <.0001	2.023 [1.452, 2.818] <.0001	0.168 [0.090, 0.245] <.0001	



Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_teae\_2arm\_nodiabprog.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_teae\_2arm\_nodiabprog.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)

Page 1 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

6:33 22JUN2023

(safety analysis set: overall and by subgroups)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity SEVERE							
Overall	69/708 (9.75)	TZP_ALL	66/717 (9.21)	0.945 [0.685, 1.302] 0.7862	0.939 [0.659, 1.339] 0.7862	-0.005 [-0.036, 0.025] 0.7862	
Baseline BMI Group 2							0.2188
<30 kg/m2	28/230 (12.17)	TZP_ALL	27/210 (12.86)	1.056 [0.644, 1.732] 0.8857	1.064 [0.605, 1.873] 0.8857	0.007 [-0.055, 0.069] 0.8857	
>=30 to <35 kg/m2	23/261 (8.81)	TZP_ALL	28/265 (10.57)	1.199 [0.710, 2.026] 0.5566	1.223 [0.684, 2.184] 0.5566	0.018 [-0.033, 0.068] 0.5566	
>=35 kg/m2	18/217 (8.29)	TZP_ALL	11/242 (4.55)	0.548 [0.265, 1.134] 0.1241	0.526 [0.243, 1.141] 0.1241	-0.037 [-0.083, 0.008] 0.1241	
Baseline BMI Group 3							0.0575
<40 kg/m2	59/624 (9.46)	TZP_ALL	62/617 (10.05)	1.063 [0.757, 1.491] 0.7743	1.070 [0.735, 1.557] 0.7743	0.006 [-0.027, 0.039] 0.7743	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	10/84 (11.90)	TZP_ALL	4/100 (4.00)	0.336 [0.109, 1.033] 0.0533	0.308 [0.093, 1.022] 0.0533	-0.079 [-0.158, 0.000] 0.0533	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.4453
<=8.5%	29/301 (9.63)	TZP_ALL	32/306 (10.46)	1.085 [0.674, 1.748] 0.7879	1.095 [0.645, 1.861] 0.7879	0.008 [-0.040, 0.056] 0.7879	
>8.5%	40/407 (9.83)	TZP_ALL	34/411 (8.27)	0.842 [0.544, 1.302] 0.4661	0.827 [0.512, 1.336] 0.4661	-0.016 [-0.055, 0.024] 0.4661	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.2514
No	14/102 (13.73)	TZP_ALL	21/119 (17.65)	1.286 [0.690, 2.396] 0.4643	1.347 [0.646, 2.809] 0.4643	0.039 [-0.056, 0.135] 0.4643	
Yes	55/606 (9.08)	TZP_ALL	45/598 (7.53)	0.829 [0.568, 1.209] 0.3485	0.815 [0.540, 1.230] 0.3485	-0.016 [-0.047, 0.016] 0.3485	
Baseline eGFR Group 1							0.7261

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	12/65 (18.46)	TZP_ALL	10/65 (15.38)	0.833 [0.388, 1.792] 0.8155	0.803 [0.320, 2.015] 0.8155	-0.031 [-0.160, 0.098] 0.8155	
>=60 mL/min/1.73m2	57/643 (8.86)	TZP_ALL	56/652 (8.59)	0.969 [0.681, 1.378] 0.9216	0.966 [0.657, 1.421] 0.9216	-0.003 [-0.034, 0.028] 0.9216	
Duration of Diabetes							0.4764
<=10 years	20/232 (8.62)	TZP_ALL	15/227 (6.61)	0.767 [0.403, 1.459] 0.4832	0.750 [0.374, 1.504] 0.4832	-0.020 [-0.069, 0.028] 0.4832	
>10 years	49/476 (10.29)	TZP_ALL	51/490 (10.41)	1.011 [0.698, 1.466] >.9999	1.012 [0.669, 1.532] >.9999	0.001 [-0.037, 0.040] >.9999	
Geographic Region 2							0.0863
Europe	19/219 (8.68)	TZP_ALL	11/224 (4.91)	0.566 [0.276, 1.161] 0.1322	0.544 [0.252, 1.171] 0.1322	-0.038 [-0.084, 0.009] 0.1322	
Latin America	38/406 (9.36)	TZP_ALL	48/409 (11.74)	1.254 [0.838, 1.876] 0.3051	1.288 [0.821, 2.019] 0.3051	0.024 [-0.018, 0.066] 0.3051	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	12/83 (14.46)	TZP_ALL	7/84 (8.33)	0.576 [0.239, 1.392] 0.2331	0.538 [0.201, 1.442] 0.2331	-0.061 [-0.157, 0.035] 0.2331	
Insulin Optimization							0.3456
No (Group 1A)	11/128 (8.59)	TZP_ALL	14/124 (11.29)	1.314 [0.621, 2.782] 0.5311	1.354 [0.589, 3.109] 0.5311	0.027 [-0.047, 0.101] 0.5311	
Yes (Group 1B/2)	58/580 (10.00)	TZP_ALL	52/593 (8.77)	0.877 [0.614, 1.252] 0.4847	0.865 [0.584, 1.282] 0.4847	-0.012 [-0.046, 0.021] 0.4847	
OECD Countries							0.9236
Non-OECD	40/437 (9.15)	TZP_ALL	39/445 (8.76)	0.957 [0.629, 1.458] 0.9063	0.953 [0.601, 1.514] 0.9063	-0.004 [-0.042, 0.034] 0.9063	
OECD	29/271 (10.70)	TZP_ALL	27/272 (9.93)	0.928 [0.565, 1.524] 0.7797	0.920 [0.529, 1.599] 0.7797	-0.008 [-0.059, 0.043] 0.7797	
Pooled Age Group 1							0.0256

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	33/479 (6.89)	TZP_ALL	45/499 (9.02)	1.309 [0.850, 2.015] 0.2388	1.340 [0.839, 2.139] 0.2388	0.021 [-0.013, 0.055] 0.2388	
>=65 Years	36/229 (15.72)	TZP_ALL	21/218 (9.63)	0.613 [0.370, 1.016] 0.0649	0.571 [0.322, 1.014] 0.0649	-0.061 [-0.122, 0.000] 0.0649	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0025
N	43/505 (8.51)	TZP_ALL	55/497 (11.07)	1.300 [0.889, 1.899] 0.2018	1.337 [0.879, 2.034] 0.2018	0.026 [-0.011, 0.062] 0.2018	
Y	26/203 (12.81)	TZP_ALL	11/220 (5.00)	0.390 [0.198, 0.770] 0.0055	0.358 [0.172, 0.746] 0.0055	-0.078 [-0.132, -0.024] 0.0055	
Sex							0.9443
Female	39/396 (9.85)	TZP_ALL	40/426 (9.39)	0.953 [0.627, 1.450] 0.9058	0.949 [0.596, 1.509] 0.9058	-0.005 [-0.045, 0.036] 0.9058	
Male	30/312 (9.62)	TZP_ALL	26/291 (8.93)	0.929 [0.563, 1.532] 0.7811	0.922 [0.531, 1.601] 0.7811	-0.007 [-0.053, 0.039] 0.7811	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sev\_2arm\_nodiabprog.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sev\_2arm\_nodiabprog.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)

Page 1 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

6:33 22JUN2023

(safety analysis set: overall and by subgroups)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAE ADVERSE EVENTS							
Overall	76/708 (10.73)	TZP_ALL	44/717 (6.14)	0.572 [0.400, 0.817] 0.0022	0.544 [0.369, 0.800] 0.0022	-0.046 [-0.075, -0.017] 0.0022	
Baseline BMI Group 2							0.2383
<30 kg/m2	34/230 (14.78)	TZP_ALL	12/210 (5.71)	0.387 [0.206, 0.726] 0.0027	0.349 [0.176, 0.695] 0.0027	-0.091 [-0.146, -0.035] 0.0027	
>=30 to <35 kg/m2	22/261 (8.43)	TZP_ALL	18/265 (6.79)	0.806 [0.443, 1.467] 0.5137	0.792 [0.414, 1.513] 0.5137	-0.016 [-0.062, 0.029] 0.5137	
>=35 kg/m2	20/217 (9.22)	TZP_ALL	14/242 (5.79)	0.628 [0.325, 1.212] 0.2111	0.605 [0.298, 1.229] 0.2111	-0.034 [-0.083, 0.014] 0.2111	
Baseline BMI Group 3							0.8131
<40 kg/m2	66/624 (10.58)	TZP_ALL	38/617 (6.16)	0.582 [0.397, 0.854] 0.0055	0.555 [0.366, 0.841] 0.0055	-0.044 [-0.075, -0.013] 0.0055	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	10/84 (11.90)	TZP_ALL	6/100 (6.00)	0.504 [0.191, 1.329] 0.1929	0.472 [0.164, 1.359] 0.1929	-0.059 [-0.142, 0.024] 0.1929	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0884
<=8.5%	31/301 (10.30)	TZP_ALL	25/306 (8.17)	0.793 [0.480, 1.311] 0.4015	0.775 [0.446, 1.347] 0.4015	-0.021 [-0.067, 0.025] 0.4015	
>8.5%	45/407 (11.06)	TZP_ALL	19/411 (4.62)	0.418 [0.249, 0.702] 0.0006	0.390 [0.224, 0.679] 0.0006	-0.064 [-0.101, -0.028] 0.0006	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4133
No	19/102 (18.63)	TZP_ALL	16/119 (13.45)	0.722 [0.392, 1.329] 0.3562	0.679 [0.329, 1.401] 0.3562	-0.052 [-0.149, 0.045] 0.3562	
Yes	57/606 (9.41)	TZP_ALL	28/598 (4.68)	0.498 [0.321, 0.771] 0.0015	0.473 [0.297, 0.755] 0.0015	-0.047 [-0.076, -0.018] 0.0015	
Baseline eGFR Group 1							0.1688

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	10/65 (15.38)	TZP_ALL	10/65 (15.38)	1.000 [0.447, 2.240] >.9999	1.000 [0.386, 2.593] >.9999	0.000 [-0.124, 0.124] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	66/643 (10.26)	TZP_ALL	34/652 (5.21)	0.508 [0.341, 0.757] 0.0008	0.481 [0.313, 0.739] 0.0008	-0.050 [-0.080, -0.021] 0.0008	
Duration of Diabetes							0.5696
<=10 years	20/232 (8.62)	TZP_ALL	13/227 (5.73)	0.664 [0.339, 1.303] 0.2792	0.644 [0.312, 1.328] 0.2792	-0.029 [-0.076, 0.018] 0.2792	
>10 years	56/476 (11.76)	TZP_ALL	31/490 (6.33)	0.538 [0.353, 0.819] 0.0034	0.507 [0.320, 0.801] 0.0034	-0.054 [-0.090, -0.018] 0.0034	
Geographic Region 2							0.5526
Europe	23/219 (10.50)	TZP_ALL	13/224 (5.80)	0.553 [0.287, 1.063] 0.0825	0.525 [0.259, 1.065] 0.0825	-0.047 [-0.098, 0.004] 0.0825	
Latin America	43/406 (10.59)	TZP_ALL	22/409 (5.38)	0.508 [0.310, 0.833] 0.0065	0.480 [0.282, 0.818] 0.0065	-0.052 [-0.089, -0.015] 0.0065	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	10/83 (12.05)	TZP_ALL	9/84 (10.71)	0.889 [0.381, 2.076] 0.8123	0.876 [0.337, 2.280] 0.8123	-0.013 [-0.110, 0.083] 0.8123	
Insulin Optimization							0.0700
No (Group 1A)	10/128 (7.81)	TZP_ALL	11/124 (8.87)	1.135 [0.500, 2.578] 0.8222	1.149 [0.470, 2.809] 0.8222	0.011 [-0.058, 0.079] 0.8222	
Yes (Group 1B/2)	66/580 (11.38)	TZP_ALL	33/593 (5.56)	0.489 [0.327, 0.731] 0.0003	0.459 [0.297, 0.709] 0.0003	-0.058 [-0.090, -0.026] 0.0003	
OECD Countries							0.2414
Non-OECD	46/437 (10.53)	TZP_ALL	22/445 (4.94)	0.470 [0.288, 0.767] 0.0023	0.442 [0.261, 0.748] 0.0023	-0.056 [-0.091, -0.021] 0.0023	
OECD	30/271 (11.07)	TZP_ALL	22/272 (8.09)	0.731 [0.433, 1.234] 0.2472	0.707 [0.397, 1.260] 0.2472	-0.030 [-0.079, 0.020] 0.2472	
Pooled Age Group 1							0.5130

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE (events due to diabetes progression or exacerbation excluded)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	36/479 (7.52)	TZP_ALL	24/499 (4.81)	0.640 [0.388, 1.056] 0.0840	0.622 [0.365, 1.059] 0.0840	-0.027 [-0.057, 0.003] 0.0840	
>=65 Years	40/229 (17.47)	TZP_ALL	20/218 (9.17)	0.525 [0.317, 0.869] 0.0122	0.477 [0.269, 0.846] 0.0122	-0.083 [-0.145, -0.021] 0.0122	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.1597
N	46/505 (9.11)	TZP_ALL	31/497 (6.24)	0.685 [0.442, 1.061] 0.0972	0.664 [0.413, 1.066] 0.0972	-0.029 [-0.062, 0.004] 0.0972	
Y	30/203 (14.78)	TZP_ALL	13/220 (5.91)	0.400 [0.215, 0.745] 0.0034	0.362 [0.183, 0.716] 0.0034	-0.089 [-0.147, -0.031] 0.0034	
Sex							0.0947
Female	42/396 (10.61)	TZP_ALL	19/426 (4.46)	0.421 [0.249, 0.710] 0.0008	0.393 [0.225, 0.689] 0.0008	-0.061 [-0.098, -0.025] 0.0008	
Male	34/312 (10.90)	TZP_ALL	25/291 (8.59)	0.788 [0.482, 1.288] 0.4108	0.768 [0.446, 1.323] 0.4108	-0.023 [-0.070, 0.024] 0.4108	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sae\_2arm\_nodiabprog.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sae\_2arm\_nodiabprog.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.5: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

**Anhang 4-I.5.1: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC**

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 8  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
<b>I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC</b>						
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Blood and lymphatic system disorders						
Overall						
	16/708 (2.26)	TZP_ALL	18/717 (2.51)	1.111 [0.571, 2.161] 0.8626	1.114 [0.563, 2.202] 0.8626	0.003 [-0.013, 0.018] 0.8626
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Cardiac disorders						
Overall						
	33/708 (4.66)	TZP_ALL	26/717 (3.63)	0.778 [0.470, 1.287] 0.3537	0.770 [0.455, 1.301] 0.3537	-0.010 [-0.031, 0.010] 0.3537
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Eye disorders						
Overall						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 8  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC	18/708 (2.54)	TZP_ALL	12/717 (1.67)	0.658 [0.319, 1.357] 0.2733	0.652 [0.312, 1.365] 0.2733	-0.009 [-0.024, 0.006] 0.2733
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Gastrointestinal disorders						
Overall						
	61/708 (8.62)	TZP_ALL	303/717 (42.26)	4.905 [3.802, 6.328] <.0001	7.763 [5.742, 10.494] <.0001	0.336 [0.295, 0.378] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC General disorders and administration site conditions						
Overall						
	42/708 (5.93)	TZP_ALL	57/717 (7.95)	1.340 [0.912, 1.969] 0.1452	1.369 [0.906, 2.069] 0.1452	0.020 [-0.006, 0.047] 0.1452
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Hepatobiliary disorders						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 8  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC						
Overall						
	12/708 (1.69)	TZP_ALL	20/717 (2.79)	1.646 [0.811, 3.341] 0.2104	1.664 [0.807, 3.431] 0.2104	0.011 [-0.004, 0.026] 0.2104
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Infections and infestations						
Overall						
	204/708 (28.81)	TZP_ALL	159/717 (22.18)	0.770 [0.643, 0.921] 0.0043	0.704 [0.554, 0.895] 0.0043	-0.066 [-0.112, -0.021] 0.0043
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Injury, poisoning and procedural complications						
Overall						
	36/708 (5.08)	TZP_ALL	34/717 (4.74)	0.933 [0.590, 1.473] 0.8070	0.929 [0.575, 1.503] 0.8070	-0.003 [-0.026, 0.019] 0.8070



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 8  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC						
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Investigations						
Overall						
	37/708 (5.23)	TZP_ALL	68/717 (9.48)	1.815 [1.233, 2.672] 0.0023	1.900 [1.255, 2.877] 0.0023	0.043 [0.016, 0.070] 0.0023
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders						
Overall						
	81/708 (11.44)	TZP_ALL	123/717 (17.15)	1.499 [1.156, 1.946] 0.0024	1.603 [1.185, 2.168] 0.0024	0.057 [0.021, 0.093] 0.0024
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Overall						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 8  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC	72/708 (10.17)	TZP_ALL	61/717 (8.51)	0.837 [0.605, 1.158] 0.3165	0.821 [0.574, 1.175] 0.3165	-0.017 [-0.047, 0.014] 0.3165
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)						
Overall						
	9/708 (1.27)	TZP_ALL	11/717 (1.53)	1.207 [0.503, 2.895] 0.8226	1.210 [0.498, 2.938] 0.8226	0.003 [-0.010, 0.015] 0.8226
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Nervous system disorders						
Overall						
	73/708 (10.31)	TZP_ALL	72/717 (10.04)	0.974 [0.715, 1.326] 0.9302	0.971 [0.689, 1.369] 0.9302	-0.003 [-0.034, 0.029] 0.9302
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Psychiatric disorders						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall only)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 8

14:19 01DEC2022

PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC						
Overall						
	26/708 (3.67)	TZP_ALL	24/717 (3.35)	0.911 [0.529, 1.572] 0.7747	0.908 [0.516, 1.598] 0.7747	-0.003 [-0.022, 0.016] 0.7747
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Renal and urinary disorders						
Overall						
	49/708 (6.92)	TZP_ALL	46/717 (6.42)	0.927 [0.628, 1.367] 0.7504	0.922 [0.608, 1.398] 0.7504	-0.005 [-0.031, 0.021] 0.7504
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Overall						
	23/708 (3.25)	TZP_ALL	18/717 (2.51)	0.773 [0.421, 1.419] 0.4316	0.767 [0.410, 1.434] 0.4316	-0.007 [-0.025, 0.010] 0.4316

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 8  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Skin and subcutaneous tissue disorders						
Overall						
	13/708 (1.84)	TZP_ALL	37/717 (5.16)	2.810 [1.507, 5.242] 0.0008	2.909 [1.533, 5.521] 0.0008	0.033 [0.014, 0.052] 0.0008
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Surgical and medical procedures						
Overall						
	16/708 (2.26)	TZP_ALL	17/717 (2.37)	1.049 [0.534, 2.060] >.9999	1.050 [0.526, 2.096] >.9999	0.001 [-0.015, 0.017] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Vascular disorders						
Overall						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 8  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC	30/708 (4.24)	TZP_ALL	34/717 (4.74)	1.119 [0.693, 1.808] 0.7019	1.125 [0.681, 1.859] 0.7019	0.005 [-0.016, 0.027] 0.7019

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.5.2: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT**

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
				RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)			
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal distension						
Overall						
	1/708 (0.14)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	18.762 [2.518, 139.771] <.0001	19.245 [2.569, 144.149] <.0001	0.025 [0.013, 0.037] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain						
Overall						
	2/708 (0.28)	TZP_ALL	26/717 (3.63)	12.837 [3.058, 53.881] <.0001	13.282 [3.141, 56.175] <.0001	0.033 [0.019, 0.048] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain upper						
Overall						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	4/708 (0.56)	TZP_ALL	23/717 (3.21)	5.678 [1.974, 16.334] 0.0003	5.833 [2.007, 16.953] 0.0003	0.026 [0.012, 0.040] 0.0003
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Alopecia						
Overall						
	0/708 (0.00)	TZP_ALL	10/717 (1.39)	20.737 [1.217, 353.200] 0.0019	21.030 [1.230, 359.560] 0.0019	0.014 [0.005, 0.023] 0.0019
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Amylase increased						
Overall						
	1/708 (0.14)	TZP_ALL	11/717 (1.53)	10.862 [1.406, 83.910] 0.0062	11.016 [1.418, 85.548] 0.0062	0.014 [0.005, 0.023] 0.0062
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Anaemia						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
Overall						
	12/708 (1.69)	TZP_ALL	12/717 (1.67)	0.987 [0.447, 2.183] >.9999	0.987 [0.441, 2.213] >.9999	0.000 [-0.014, 0.013] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Arthralgia						
Overall						
	26/708 (3.67)	TZP_ALL	12/717 (1.67)	0.456 [0.232, 0.896] 0.0212	0.446 [0.223, 0.892] 0.0212	-0.020 [-0.037, -0.003] 0.0212
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Asthenia						
Overall						
	4/708 (0.56)	TZP_ALL	11/717 (1.53)	2.715 [0.869, 8.488] 0.1166	2.742 [0.869, 8.653] 0.1166	0.010 [-0.001, 0.020] 0.1166



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Back pain						
Overall	18/708 (2.54)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	1.042 [0.552, 1.969] >.9999	1.043 [0.543, 2.005] >.9999	0.001 [-0.015, 0.018] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT COVID-19						
Overall	77/708 (10.88)	TZP_ALL	70/717 (9.76)	0.898 [0.661, 1.220] 0.5422	0.887 [0.630, 1.248] 0.5422	-0.011 [-0.043, 0.020] 0.5422
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Constipation						
Overall						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	4/708 (0.56)	TZP_ALL	28/717 (3.91)	6.912 [2.437, 19.605] <.0001	7.152 [2.496, 20.498] <.0001	0.033 [0.018, 0.049] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Decreased appetite						
Overall						
	1/708 (0.14)	TZP_ALL	88/717 (12.27)	86.895 [12.138, 622.060] <.0001	98.913 [13.739, 712.108] <.0001	0.121 [0.097, 0.145] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Depression						
Overall						
	10/708 (1.41)	TZP_ALL	3/717 (0.42)	0.296 [0.082, 1.072] 0.0549	0.293 [0.080, 1.070] 0.0549	-0.010 [-0.020, 0.000] 0.0549
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diabetic nephropathy						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
Overall						
	12/708 (1.69)	TZP_ALL	8/717 (1.12)	0.658 [0.271, 1.601] 0.3772	0.654 [0.266, 1.611] 0.3772	-0.006 [-0.018, 0.006] 0.3772
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea						
Overall						
	17/708 (2.40)	TZP_ALL	91/717 (12.69)	5.286 [3.183, 8.779] <.0001	5.909 [3.481, 10.029] <.0001	0.103 [0.076, 0.130] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dizziness						
Overall						
	7/708 (0.99)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	3.527 [1.535, 8.101] 0.0019	3.618 [1.555, 8.420] 0.0019	0.025 [0.010, 0.040] 0.0019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyslipidaemia						
Overall						
	15/708 (2.12)	TZP_ALL	8/717 (1.12)	0.527 [0.225, 1.234] 0.1460	0.521 [0.220, 1.237] 0.1460	-0.010 [-0.023, 0.003] 0.1460
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyspepsia						
Overall						
	4/708 (0.56)	TZP_ALL	69/717 (9.62)	17.033 [6.250, 46.423] <.0001	18.741 [6.801, 51.641] <.0001	0.091 [0.068, 0.113] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Eructation						
Overall						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	0/708 (0.00)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	50.360 [3.072, 825.614] <.0001	52.178 [3.170, 858.749] <.0001	0.035 [0.021, 0.048] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Flatulence						
Overall						
	1/708 (0.14)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	24.686 [3.354, 181.694] <.0001	25.542 [3.451, 189.019] <.0001	0.033 [0.020, 0.047] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastritis						
Overall						
	4/708 (0.56)	TZP_ALL	12/717 (1.67)	2.962 [0.960, 9.141] 0.0753	2.996 [0.962, 9.333] 0.0753	0.011 [0.000, 0.022] 0.0753
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastrooesophageal reflux disease						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
Overall						
	4/708 (0.56)	TZP_ALL	14/717 (1.95)	3.456 [1.143, 10.449] 0.0299	3.505 [1.148, 10.700] 0.0299	0.014 [0.002, 0.025] 0.0299
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Headache						
Overall						
	18/708 (2.54)	TZP_ALL	15/717 (2.09)	0.823 [0.418, 1.620] 0.6013	0.819 [0.410, 1.638] 0.6013	-0.005 [-0.020, 0.011] 0.6013
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hyperglycaemia						
Overall						
	15/708 (2.12)	TZP_ALL	7/717 (0.98)	0.461 [0.189, 1.123] 0.0888	0.455 [0.185, 1.124] 0.0888	-0.011 [-0.024, 0.001] 0.0888

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypertension						
Overall						
	22/708 (3.11)	TZP_ALL	15/717 (2.09)	0.673 [0.352, 1.287] 0.2471	0.666 [0.343, 1.295] 0.2471	-0.010 [-0.027, 0.006] 0.2471
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypoglycaemia						
Overall						
	29/708 (4.10)	TZP_ALL	3/717 (0.42)	0.102 [0.031, 0.334] <.0001	0.098 [0.030, 0.324] <.0001	-0.037 [-0.052, -0.021] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Influenza						
Overall						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	15/708 (2.12)	TZP_ALL	16/717 (2.23)	1.053 [0.525, 2.114] >.9999	1.054 [0.517, 2.150] >.9999	0.001 [-0.014, 0.016] >.9999
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Lipase increased						
Overall						
	7/708 (0.99)	TZP_ALL	22/717 (3.07)	3.103 [1.334, 7.219] 0.0075	3.170 [1.345, 7.469] 0.0075	0.021 [0.006, 0.035] 0.0075
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Microalbuminuria						
Overall						
	16/708 (2.26)	TZP_ALL	10/717 (1.39)	0.617 [0.282, 1.351] 0.2408	0.612 [0.276, 1.357] 0.2408	-0.009 [-0.023, 0.005] 0.2408
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nasopharyngitis						



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT						
Overall						
	14/708 (1.98)	TZP_ALL	10/717 (1.39)	0.705 [0.315, 1.577] 0.4178	0.701 [0.309, 1.589] 0.4178	-0.006 [-0.019, 0.008] 0.4178
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea						
Overall						
	8/708 (1.13)	TZP_ALL	143/717 (19.94)	17.651 [8.726, 35.703] <.0001	21.799 [10.605, 44.810] <.0001	0.188 [0.158, 0.218] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Oedema peripheral						
Overall						
	14/708 (1.98)	TZP_ALL	4/717 (0.56)	0.282 [0.093, 0.853] 0.0178	0.278 [0.091, 0.849] 0.0178	-0.014 [-0.026, -0.003] 0.0178

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Pain in extremity						
Overall						
	12/708 (1.69)	TZP_ALL	11/717 (1.53)	0.905 [0.402, 2.038] 0.8366	0.904 [0.396, 2.062] 0.8366	-0.002 [-0.015, 0.011] 0.8366
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Upper respiratory tract infection						
Overall						
	10/708 (1.41)	TZP_ALL	6/717 (0.84)	0.592 [0.216, 1.621] 0.3267	0.589 [0.213, 1.629] 0.3267	-0.006 [-0.017, 0.005] 0.3267
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Urinary tract infection						
Overall						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 14  
 14:19 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT	27/708 (3.81)	TZP_ALL	23/717 (3.21)	0.841 [0.487, 1.453] 0.5669	0.836 [0.475, 1.472] 0.5669	-0.006 [-0.025, 0.013] 0.5669
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Vomiting						
Overall						
	4/708 (0.56)	TZP_ALL	62/717 (8.65)	15.305 [5.598, 41.845] <.0001	16.660 [6.027, 46.047] <.0001	0.081 [0.060, 0.102] <.0001
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Weight decreased						
Overall						
	0/708 (0.00)	TZP_ALL	21/717 (2.93)	42.461 [2.577, 699.599] <.0001	43.741 [2.644, 723.489] <.0001	0.029 [0.017, 0.042] <.0001

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.  
 For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.  
 \*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.5.3: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC**

TEAEs graded as severe by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 2  
 14:18 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
				RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)			
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC Gastrointestinal disorders						
Overall						
	2/708 (0.28)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	9.381 [2.193, 40.124] 0.0002	9.609 [2.230, 41.407] 0.0002	0.024 [0.011, 0.036] 0.0002
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC Infections and infestations						
Overall						
	10/708 (1.41)	TZP_ALL	7/717 (0.98)	0.691 [0.265, 1.806] 0.4755	0.688 [0.260, 1.818] 0.4755	-0.004 [-0.016, 0.007] 0.4755
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC Metabolism and nutrition disorders						
Overall						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 14:18 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC	26/708 (3.67)	TZP_ALL	14/717 (1.95)	0.532 [0.280, 1.010] 0.0547	0.522 [0.270, 1.009] 0.0547	-0.017 [-0.034, 0.000] 0.0547
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC Nervous system disorders						
Overall						
	10/708 (1.41)	TZP_ALL	8/717 (1.12)	0.790 [0.314, 1.990] 0.6436	0.788 [0.309, 2.007] 0.6436	-0.003 [-0.015, 0.009] 0.6436

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.5.4: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT**

TEAEs graded as severe by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:18 01DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by PT						
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by PT Decreased appetite						
Overall						
	0/708 (0.00)	TZP_ALL	10/717 (1.39)	20.737 [1.217, 353.200] 0.0019	21.030 [1.230, 359.560] 0.0019	0.014 [0.005, 0.023] 0.0019
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by PT Hypoglycaemia						
Overall						
	25/708 (3.53)	TZP_ALL	2/717 (0.28)	0.079 [0.019, 0.332] <.0001	0.076 [0.018, 0.324] <.0001	-0.033 [-0.047, -0.018] <.0001

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.  
 For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.  
 \*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.  
 \*b - n/a  
 Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.5.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC**

SAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 2  
 10:53 08DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAEs by SOC Cardiac disorders						
Overall						
	11/708 (1.55)	TZP_ALL	5/717 (0.70)	0.449 [0.157, 1.285] 0.1389	0.445 [0.154, 1.287] 0.1389	-0.009 [-0.020, 0.002] 0.1389
I8F-MC-GPHD SAEs by SOC Infections and infestations						
Overall						
	17/708 (2.40)	TZP_ALL	16/717 (2.23)	0.929 [0.473, 1.825] 0.8618	0.928 [0.465, 1.851] 0.8618	-0.002 [-0.017, 0.014] 0.8618
I8F-MC-GPHD SAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders						
Overall						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by SOC - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 10:53 08DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SAEs by SOC	28/708 (3.95)	TZP_ALL	4/717 (0.56)	0.141 [0.050, 0.400] <.0001	0.136 [0.048, 0.390] <.0001	-0.034 [-0.049, -0.019] <.0001

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-I.5.6: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT**

SAEs by PT - (>= 10 patients in at least one treatment arm)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 10:53 08DEC2022  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro		
		Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
I8F-MC-GPHD SAEs by PT						
I8F-MC-GPHD SAEs by PT Hypoglycaemia						
Overall						
	28/708 (3.95)	TZP_ALL	3/717 (0.42)	0.106 [0.032, 0.346] <.0001	0.102 [0.031, 0.337] <.0001	-0.035 [-0.050, -0.020] <.0001

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.5.7: UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT**

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 1 of 10  
 15:49 22NOV2022  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=243)		TZP 10mg (N=238)		TZP 15mg (N=236)		TZP ALL (N=717)		Lispro (N=708)		Total (N=1425)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with >=1 AE	10	(4.1)	11	(4.6)	22	(9.3)	43	(6.0)	17	(2.4)	60	(4.2)
Gastrointestinal disorders	5	(2.1)	4	(1.7)	13	(5.5)	22	(3.1)	1	(0.1)	23	(1.6)
Nausea	3	(1.2)	1	(0.4)	6	(2.5)	10	(1.4)	0		10	(0.7)
Vomiting	0		0		5	(2.1)	5	(0.7)	0		5	(0.4)
Diarrhoea	2	(0.8)	0		0		2	(0.3)	0		2	(0.1)
Dyspepsia	0		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Gastritis	0		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Colitis	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gastrooesophageal reflux disease	0		1	(0.4)	0		1	(0.1)	0		1	(0.1)
Investigations	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.7)	6	(0.8)	1	(0.1)	7	(0.5)
Pancreatic enzymes increased	0		1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.4)	0		3	(0.2)
Weight decreased	0		0		2	(0.8)	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Lipase increased	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	0		1	(0.1)
Weight increased	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

\*a - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smaeall\_taffy.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smaeall\_taffy.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 2 of 10  
 15:49 22NOV2022  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	p-values			
	Pairwise*a			
	TZP 5mg vs. Lispro	TZP 10mg vs. Lispro	TZP 15mg vs. Lispro	TZP_ALL vs. Lispro
Subjects with >=1 AE	0.180	0.118	<.001	<.001
Gastrointestinal disorders	0.005	0.016	<.001	<.001
Nausea	0.017	0.252	<.001	0.002
Vomiting	-	-	<.001	0.062
Diarrhoea	0.065	-	-	0.500
Dyspepsia	-	0.252	0.250	0.500
Gastritis	-	0.252	0.250	0.500
Colitis	>.999	>.999	>.999	0.497
Gastrooesophageal reflux disease	-	0.252	-	>.999
Investigations	0.446	0.440	0.015	0.124
Pancreatic enzymes increased	-	0.252	0.062	0.250
Weight decreased	-	-	0.062	0.500
Lipase increased	0.256	-	-	>.999
Weight increased	>.999	>.999	>.999	0.497

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

\*a - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

MedDRA Version 25.1  
 Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smaeall\_taffy.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smaeall\_taffy.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 3 of 10  
 15:49 22NOV2022  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=243)		TZP 10mg (N=238)		TZP 15mg (N=236)		TZP_ALL (N=717)		Lispro (N=708)		Total (N=1425)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	3	(1.2)	0		1	(0.4)	4	(0.6)	1	(0.1)	5	(0.4)
Death	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Asthenia	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	0		1	(0.1)
Fatigue	0		0		1	(0.4)	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Hypothermia	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	0		1	(0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0		0		0		0		5	(0.7)	5	(0.4)
Lung neoplasm malignant	0		0		0		0		2	(0.3)	2	(0.1)
Breast cancer	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
Glioblastoma	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
Oral neoplasm	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
Infections and infestations	0		0		0		0		4	(0.6)	4	(0.3)
COVID-19	0		0		0		0		3	(0.4)	3	(0.2)
COVID-19 pneumonia	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

\*a - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smaeall\_tafffy.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smaeall\_tafffy.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 4 of 10  
 15:49 22NOV2022  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	p-values			
	Pairwise*a			
	TZP 5mg vs. Lispro	TZP 10mg vs. Lispro	TZP 15mg vs. Lispro	TZP ALL vs. Lispro
General disorders and administration site conditions	0.054	>.999	0.438	0.374
Death	0.446	>.999	>.999	>.999
Asthenia	0.256	-	-	>.999
Fatigue	-	-	0.250	>.999
Hypothermia	0.256	-	-	>.999
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0.337	0.339	0.339	0.030
Lung neoplasm malignant	>.999	>.999	>.999	0.247
Breast cancer	>.999	>.999	>.999	0.497
Glioblastoma	>.999	>.999	>.999	0.497
Oral neoplasm	>.999	>.999	>.999	0.497
Infections and infestations	0.577	0.577	0.577	0.061
COVID-19	0.574	0.576	0.577	0.122
COVID-19 pneumonia	>.999	>.999	>.999	0.497

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

\*a - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smaeall\_taffy.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smaeall\_taffy.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 5 of 10  
 15:49 22NOV2022  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=243)		TZP 10mg (N=238)		TZP 15mg (N=236)		TZP_ALL (N=717)		Lispro (N=708)		Total (N=1425)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	0		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Acute coronary syndrome	0		0		1	(0.4)	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Acute myocardial infarction	0		1	(0.4)	0		1	(0.1)	0		1	(0.1)
Myocardial infarction	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
Metabolism and nutrition disorders	0		2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.4)	0		3	(0.2)
Decreased appetite	0		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Food intolerance	0		1	(0.4)	0		1	(0.1)	0		1	(0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Skull fracture	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
Spinal fracture	1	(0.4)	0		0		1	(0.1)	0		1	(0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0		2	(0.8)	0		2	(0.3)	0		2	(0.1)
Alopecia	0		1	(0.4)	0		1	(0.1)	0		1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

\*a - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smaeall\_taffy.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smaeall\_taffy.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 6 of 10  
 15:49 22NOV2022  
 PDPM

	TZP 5mg (N=243)		TZP 10mg (N=238)		TZP 15mg (N=236)		TZP_ALL (N=717)		Lispro (N=708)		Total (N=1425)	
System Organ Class	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Preferred Term												
Urticaria	0		1	(0.4)	0		1	(0.1)	0		1	(0.1)
Endocrine disorders	0		0		1	(0.4)	1	(0.1)	0		1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

\*a - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

MedDRA Version 25.1  
 Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smaeall\_taffy.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smaeall\_taffy.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 7 of 10  
 15:49 22NOV2022  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	p-values			
	Pairwise*a			
	TZP 5mg vs. Lispro	TZP 10mg vs. Lispro	TZP 15mg vs. Lispro	TZP ALL vs. Lispro
Cardiac disorders	>.999	0.440	0.438	>.999
Acute coronary syndrome	-	-	0.250	>.999
Acute myocardial infarction	-	0.252	-	>.999
Myocardial infarction	>.999	>.999	>.999	0.497
Metabolism and nutrition disorders	-	0.063	0.250	0.250
Decreased appetite	-	0.252	0.250	0.500
Food intolerance	-	0.252	-	>.999
Injury, poisoning and procedural complications	0.446	>.999	>.999	>.999
Skull fracture	>.999	>.999	>.999	0.497
Spinal fracture	0.256	-	-	>.999
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	0.063	-	0.500
Alopecia	-	0.252	-	>.999
Urticaria	-	0.252	-	>.999
Endocrine disorders	-	-	0.250	>.999

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

\*a - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

MedDRA Version 25.1  
 Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smaeall\_taffy.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smaeall\_taffy.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 8 of 10  
 15:49 22NOV2022  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=243)		TZP 10mg (N=238)		TZP 15mg (N=236)		TZP_ALL (N=717)		Lispro (N=708)		Total (N=1425)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0		0		1	(0.4)	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
Back pain	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
Nervous system disorders	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
Ischaemic stroke	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
Psychiatric disorders	0		0		1	(0.4)	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Nervousness	0		0		1	(0.4)	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Renal and urinary disorders	0		1	(0.4)	0		1	(0.1)	0		1	(0.1)
Acute kidney injury	0		1	(0.4)	0		1	(0.1)	0		1	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

\*a - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smaeall\_taffy.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smaeall\_taffy.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 9 of 10  
 15:49 22NOV2022  
 PDPM

	TZP 5mg (N=243)		TZP 10mg (N=238)		TZP 15mg (N=236)		TZP_ALL (N=717)		Lispro (N=708)		Total (N=1425)	
System Organ Class	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Preferred Term												
Respiratory failure	0		0		0		0		1	(0.1)	1	(0.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;  
 AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

\*a - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smaeall\_taffy.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smaeall\_taffy.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Adverse Events Reported as the Primary Reason for Study Treatment Discontinuation  
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class  
 Safety Population - Safety Analysis Set  
 I8F-MC-GPHD

Page 10 of 10  
 15:49 22NOV2022  
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	p-values			
	Pairwise*a			
	TZP 5mg vs. Lispro	TZP 10mg vs. Lispro	TZP 15mg vs. Lispro	TZP ALL vs. Lispro
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	-	-	0.250	>.999
Musculoskeletal and connective tissue disorders	>.999	>.999	>.999	0.497
Back pain	>.999	>.999	>.999	0.497
Nervous system disorders	>.999	>.999	>.999	0.497
Ischaemic stroke	>.999	>.999	>.999	0.497
Psychiatric disorders	-	-	0.250	>.999
Nervousness	-	-	0.250	>.999
Renal and urinary disorders	-	0.252	-	>.999
Acute kidney injury	-	0.252	-	>.999
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	>.999	>.999	>.999	0.497
Respiratory failure	>.999	>.999	>.999	0.497

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; AE = adverse events; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TZP = tirzepatide; - = not calculable.

\*a - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

MedDRA Version 25.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/programs/stat/tfl/smaeall\_taffy.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/output/shared/smaeall\_taffy.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.6: Angaben zu Patienten, die ihre Behandlung mit Insulin glargin beenden konnten**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Summary of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:05 17MAR2023

Timepoint	Category/Statistic	Weight (kg)	HbA1c (%)	FSG (mmol/L)	SMBG daily mean (mg/dL)
Visit of insulin glargine discontinuation	n	83	62	61	51
	Missing	11	32	33	43
	Mean	73.17	5.79	5.88	6.38
	Std. Dev.	17.84	0.55	1.15	0.88
	Median	72.20	5.85	5.88	6.24
	Min	43.3	4.6	3.2	4.9
	Max	116.8	7.5	8.9	8.7
Visit prior to insulin glargine discontinuation	n	90	74	74	44
	Missing	4	20	20	50
	Mean	75.01	5.83	5.68	6.26
	Std. Dev.	17.09	0.61	1.78	0.86
	Median	72.55	5.80	5.50	6.19
	Min	45.5	4.4	2.5	5.0
	Max	117.4	7.6	17.3	10.0

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose  
 n = number of subjects in the specific category; Std.Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_glar\_disc.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_glar\_disc.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 8  
 13:45 16MAR2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-119-01002	TZP 5mg	Week 14 (Visit 17)		56.7		6.2
I8F-MC-GPHD-139-02583	TZP 5mg	Week 52 (Visit 23)	78.5	81.2	5.9	5.7
I8F-MC-GPHD-328-01773	TZP 5mg	Week 40 (Visit 22)	54	54.3	6.6	6.9
I8F-MC-GPHD-351-03291	TZP 5mg	Week 32 (Visit 21)	116.8	117.4		5.8
I8F-MC-GPHD-432-01916	TZP 5mg	Week 24 (Visit 20)	63.1	65.3	5.8	5.8
I8F-MC-GPHD-451-03113	TZP 5mg	Week 32 (Visit 21)	73.7	78.3		5.2
I8F-MC-GPHD-600-03015	TZP 5mg	Week 40 (Visit 22)	59	62.5	5.4	
I8F-MC-GPHD-603-01438	TZP 5mg	Week 14 (Visit 17)		107.9		4.8
I8F-MC-GPHD-607-02326	TZP 5mg	Week 40 (Visit 22)	82.7	86.3	5.3	
I8F-MC-GPHD-609-02987	TZP 5mg	Week 32 (Visit 21)	101	102		5.5
I8F-MC-GPHD-609-03183	TZP 5mg	Week 52 (Visit 23)	114	114	5.6	5
I8F-MC-GPHD-633-01512	TZP 5mg	Week 24 (Visit 20)	61.7	64.5	5.9	6
I8F-MC-GPHD-634-02794	TZP 5mg	Week 20 (Visit 19)		77.2		7
I8F-MC-GPHD-637-01676	TZP 5mg	Week 10 (Visit 15)	47		6.6	
I8F-MC-GPHD-637-01810	TZP 5mg	Week 20 (Visit 19)	71.1	72.1	6	6.1
I8F-MC-GPHD-652-02739	TZP 5mg	Week 40 (Visit 22)	47.1	48.4	5.9	5.5
I8F-MC-GPHD-652-03150	TZP 5mg	Week 32 (Visit 21)	81.3	85.1		6
I8F-MC-GPHD-654-03000	TZP 5mg	Week 32 (Visit 21)	75.2	75		5.6
I8F-MC-GPHD-100-02636	TZP 10mg	Week 52 (Visit 23)	82.7	81.6	5.7	6.1
I8F-MC-GPHD-126-01082	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	60.2	61.8	6.3	5.7
I8F-MC-GPHD-146-02331	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	67.5	68.2	5.9	
I8F-MC-GPHD-328-01640	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	88.9	92		6.1
I8F-MC-GPHD-353-01163	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	87.7	92.9		5.7
I8F-MC-GPHD-400-01647	TZP 10mg	Week 52 (Visit 23)	92.5	93.5	6.5	6.3

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose

Program location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/l\_gba\_glar\_disc.sas  
 Data location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/l\_gba\_glar\_disc.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 8  
 13:45 16MAR2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mg/dL) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mg/dL) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-119-01002	TZP 5mg		5.88406	N	N		
I8F-MC-GPHD-139-02583	TZP 5mg	5.38447	4.4408	N	N	5.9594	6.16161
I8F-MC-GPHD-328-01773	TZP 5mg	7.4	4.8	N	N	6.77857	7.52857
I8F-MC-GPHD-351-03291	TZP 5mg		6.7	N	N		6.11007
I8F-MC-GPHD-432-01916	TZP 5mg	8.3	8.5	N	N	6.3559	
I8F-MC-GPHD-451-03113	TZP 5mg		5.2	N	N		5.47857
I8F-MC-GPHD-600-03015	TZP 5mg	6.77222		N	N	6.82377	
I8F-MC-GPHD-603-01438	TZP 5mg		5.82855	N	N		
I8F-MC-GPHD-607-02326	TZP 5mg	4.9959		N	N	5.78097	
I8F-MC-GPHD-609-02987	TZP 5mg		5.05141	N	N		5.66202
I8F-MC-GPHD-609-03183	TZP 5mg	5.05141	5.38447	N	N	5.82855	6.47485
I8F-MC-GPHD-633-01512	TZP 5mg	5.21794	4.4408	N	N	5.9594	
I8F-MC-GPHD-634-02794	TZP 5mg		17.31912	N	N		
I8F-MC-GPHD-637-01676	TZP 5mg	6.99426		N	N		
I8F-MC-GPHD-637-01810	TZP 5mg	5.88406	5.10692	N	N		
I8F-MC-GPHD-652-02739	TZP 5mg	6.99426	2.99754	N	N	7.52161	6.03077
I8F-MC-GPHD-652-03150	TZP 5mg		4.60733	N	N		6.15765
I8F-MC-GPHD-654-03000	TZP 5mg		4.94039	N	N		5.43998
I8F-MC-GPHD-100-02636	TZP 10mg	6.60569	5.32896	N	N	6.24488	6.55811
I8F-MC-GPHD-126-01082	TZP 10mg	4.32978	2.49795	N	Y	6.57794	6.11007
I8F-MC-GPHD-146-02331	TZP 10mg	4.71835		N	N	6.80394	
I8F-MC-GPHD-328-01640	TZP 10mg		6	N	N		7.93571
I8F-MC-GPHD-353-01163	TZP 10mg		5.3	N	N		5.6303
I8F-MC-GPHD-400-01647	TZP 10mg	6.5	5.8	N	N	7.23216	6.74843

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 8  
 13:45 16MAR2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-451-03108	TZP 10mg	Week 20 (Visit 19)	45.9	46.8	6.5	6.6
I8F-MC-GPHD-475-01588	TZP 10mg	Week 52 (Visit 23)	83.9	91	6	5.9
I8F-MC-GPHD-601-01673	TZP 10mg	Week 52 (Visit 23)	106.9	113	6	5.9
I8F-MC-GPHD-601-02992	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	83.2	87.1	5.5	
I8F-MC-GPHD-603-02060	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	62.3	63.9	6.5	
I8F-MC-GPHD-603-02590	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	83.6	82.7		5.5
I8F-MC-GPHD-607-01249	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	83.2	87.8		5.1
I8F-MC-GPHD-607-01930	TZP 10mg	Week 20 (Visit 19)	62.5	64.7	5.8	6.3
I8F-MC-GPHD-609-01791	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	60	59	5.3	
I8F-MC-GPHD-609-02528	TZP 10mg	Week 16 (Visit 18)	57		4.8	
I8F-MC-GPHD-609-02747	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	93.9	97.2	5.5	5.1
I8F-MC-GPHD-630-02113	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	64.9	67.2		6
I8F-MC-GPHD-637-02816	TZP 10mg	Week 24 (Visit 20)	82.5	84.7	6	5.8
I8F-MC-GPHD-638-02272	TZP 10mg	Week 20 (Visit 19)	64.3	66.5	5.9	5.7
I8F-MC-GPHD-638-02483	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	58.1	58.1	6.4	
I8F-MC-GPHD-639-02882	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	48.3	50.6	5.6	
I8F-MC-GPHD-640-02727	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	76	76.5		6.3
I8F-MC-GPHD-651-02902	TZP 10mg	Week 52 (Visit 23)	48.1	50.1	6.2	6.2
I8F-MC-GPHD-651-03207	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	70	70	6.2	
I8F-MC-GPHD-652-02712	TZP 10mg	Week 10 (Visit 15)		58.2		6.5
I8F-MC-GPHD-652-02788	TZP 10mg	Week 14 (Visit 17)		69.3		6.4
I8F-MC-GPHD-652-02876	TZP 10mg	Week 20 (Visit 19)	55.1	56.5	5.3	5.3
I8F-MC-GPHD-652-03035	TZP 10mg	Week 40 (Visit 22)	72.5	76.5	6.1	
I8F-MC-GPHD-653-03271	TZP 10mg	Week 32 (Visit 21)	60.3	60.4		6.3

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc.rtf



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 8  
 13:45 16MAR2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mg/dL) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mg/dL) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-451-03108	TZP 10mg	5.9	5.9	N	N		
I8F-MC-GPHD-475-01588	TZP 10mg	6.5	3.6	N	N	6.7405	6.1061
I8F-MC-GPHD-601-01673	TZP 10mg	6.1061	5.60651	N	N	8.4851	6.40744
I8F-MC-GPHD-601-02992	TZP 10mg	4.27427		N	N	5.67788	
I8F-MC-GPHD-603-02060	TZP 10mg	6.60569		N	N	6.87531	
I8F-MC-GPHD-603-02590	TZP 10mg		5.38447	N	N		6.33211
I8F-MC-GPHD-607-01249	TZP 10mg		4.4408	N	N		
I8F-MC-GPHD-607-01930	TZP 10mg	5.66202	5.82855	N	N		
I8F-MC-GPHD-609-01791	TZP 10mg	5.10692		N	N	5.41619	
I8F-MC-GPHD-609-02528	TZP 10mg	4.60733		N	N		
I8F-MC-GPHD-609-02747	TZP 10mg	5.32896	4.82937	N	N	4.99194	5.17036
I8F-MC-GPHD-630-02113	TZP 10mg		6.49467	N	N		6.86738
I8F-MC-GPHD-637-02816	TZP 10mg	6.55018	5.93957	N	N	8.69921	
I8F-MC-GPHD-638-02272	TZP 10mg	6.43916	6.21712	N	N		
I8F-MC-GPHD-638-02483	TZP 10mg	5.10692		N	N	6.14972	
I8F-MC-GPHD-639-02882	TZP 10mg	4.38529		N	N	5.06727	
I8F-MC-GPHD-640-02727	TZP 10mg		7.49385	N	N		6.80791
I8F-MC-GPHD-651-02902	TZP 10mg	5.43998	6.32814	N	N	7.29164	6.69292
I8F-MC-GPHD-651-03207	TZP 10mg	4.55182		N	N	7.31146	
I8F-MC-GPHD-652-02712	TZP 10mg		5.49549	N	N		
I8F-MC-GPHD-652-02788	TZP 10mg		4.32978	N	N		
I8F-MC-GPHD-652-02876	TZP 10mg	5.43998	4.94039	N	N		
I8F-MC-GPHD-652-03035	TZP 10mg	5.88406		N	N	5.77701	
I8F-MC-GPHD-653-03271	TZP 10mg		6.1061	N	N		6.54225

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 8  
 13:45 16MAR2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-700-03116	TZP 10mg	Week 10 (Visit 15)		90		7.6
I8F-MC-GPHD-702-02488	TZP 10mg	Week 20 (Visit 19)	84.9	87.6	5.6	5.5
I8F-MC-GPHD-704-01164	TZP 10mg	Week 14 (Visit 17)		87.2		6.8
I8F-MC-GPHD-101-01885	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	71.6	74.1		5.7
I8F-MC-GPHD-117-01257	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	43.3	45.5		6.3
I8F-MC-GPHD-123-01749	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	104.3	97.6	5.3	5.2
I8F-MC-GPHD-128-02349	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	69.2	70.2	5.5	
I8F-MC-GPHD-132-01039	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	78.5	79.9	5.3	5.3
I8F-MC-GPHD-325-01087	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	64.7	71.2		5.8
I8F-MC-GPHD-327-01043	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	88	89.4	5.9	5.8
I8F-MC-GPHD-328-02278	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)		81.7		5.7
I8F-MC-GPHD-355-02745	TZP 15mg	Week 16 (Visit 18)	108.4		5.5	
I8F-MC-GPHD-360-02416	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	99.7	103.6	6.4	6.5
I8F-MC-GPHD-428-01462	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	59.5	61.5	6.1	6
I8F-MC-GPHD-429-01289	TZP 15mg	Week 14 (Visit 17)		62.3		6
I8F-MC-GPHD-429-02106	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	94	96.8		6.1
I8F-MC-GPHD-451-01227	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	55.7	58.7	6	6.4
I8F-MC-GPHD-600-02202	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	61.2	62.6	5.2	
I8F-MC-GPHD-607-01177	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	58.7	61	6.2	5.7
I8F-MC-GPHD-607-02955	TZP 15mg	Week 10 (Visit 15)		67.4		5.5
I8F-MC-GPHD-609-02140	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	100	101.8	4.7	5
I8F-MC-GPHD-609-02366	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	62.6	68.8	5.1	4.4
I8F-MC-GPHD-609-02857	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	76	76.2		4.8
I8F-MC-GPHD-610-02997	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	83.8	90.7	4.6	5

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tf1/l\_gba\_glar\_disc.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/l\_gba\_glar\_disc.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 8  
 13:45 16MAR2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mg/dL) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mg/dL) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-700-03116	TZP 10mg		6	N	N		
I8F-MC-GPHD-702-02488	TZP 10mg	8	5.8	N	N		
I8F-MC-GPHD-704-01164	TZP 10mg		6.4	N	N		
I8F-MC-GPHD-101-01885	TZP 15mg		5.05141	N	N		5.74529
I8F-MC-GPHD-117-01257	TZP 15mg		5.82855	N	N		6.76429
I8F-MC-GPHD-123-01749	TZP 15mg	6.38365	5.77304	N	N	6.06249	5.54307
I8F-MC-GPHD-128-02349	TZP 15mg	5.10692		N	N	6.95461	
I8F-MC-GPHD-132-01039	TZP 15mg	4.60733	4.88488	N	N	5.73736	6.01491
I8F-MC-GPHD-325-01087	TZP 15mg		5.3	N	N		6.21429
I8F-MC-GPHD-327-01043	TZP 15mg	5.9	5.3	N	N	5.86429	
I8F-MC-GPHD-328-02278	TZP 15mg		5.2	N	N	6.10714	
I8F-MC-GPHD-355-02745	TZP 15mg	5.4		N	N		
I8F-MC-GPHD-360-02416	TZP 15mg	7.7	7.4	N	N	6.40744	6.13386
I8F-MC-GPHD-428-01462	TZP 15mg	6	6.7	N	N	6.31228	6.49864
I8F-MC-GPHD-429-01289	TZP 15mg		8.7	N	N		
I8F-MC-GPHD-429-02106	TZP 15mg		6	N	N		5.59462
I8F-MC-GPHD-451-01227	TZP 15mg	7.3	6.3	N	N	7.72143	
I8F-MC-GPHD-600-02202	TZP 15mg	3.16407		N	N	4.88092	
I8F-MC-GPHD-607-01177	TZP 15mg	8.93711	6.32814	N	N		
I8F-MC-GPHD-607-02955	TZP 15mg		4.71835	N	N		
I8F-MC-GPHD-609-02140	TZP 15mg	4.94039	4.49631	N	N	5.65013	5.06727
I8F-MC-GPHD-609-02366	TZP 15mg	5.99508	4.55182	N	N	5.77304	5.42016
I8F-MC-GPHD-609-02857	TZP 15mg		3.83019	N	N		4.97608
I8F-MC-GPHD-610-02997	TZP 15mg	5.27345	5.77304	N	N	4.9166	

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose

Program location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/1\_gba\_glar\_disc.sas  
 Data location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 8  
 13:45 16MAR2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	Visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit of insulin glargine discontinuation	Weight(kg) at the visit prior to insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit of insulin glargine discontinuation	HbA1c(%) at the visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-611-01519	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	52.6	57.9		4.9
I8F-MC-GPHD-611-02339	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	90.7	92	5.2	5.5
I8F-MC-GPHD-611-02359	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	57.1	62.5		5.7
I8F-MC-GPHD-611-02495	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	76.2	73	5.6	5.2
I8F-MC-GPHD-626-01440	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	79.1	81.6	5.6	5.5
I8F-MC-GPHD-627-01455	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	61.1	64.3	4.8	4.9
I8F-MC-GPHD-629-01476	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	72.2	71.2	5.7	
I8F-MC-GPHD-629-01940	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	51.2	53.8	4.9	
I8F-MC-GPHD-630-01811	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	62.3	66.3	6.2	6.2
I8F-MC-GPHD-636-01239	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	78.7	80.9	6.6	
I8F-MC-GPHD-637-02744	TZP 15mg	Week 8 (Visit 14)	85.7		7.5	
I8F-MC-GPHD-639-01813	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	51.7	53.7	5.2	5.4
I8F-MC-GPHD-639-02189	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	52.1	53.3		5.5
I8F-MC-GPHD-639-02438	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	47.4	50.1	5.5	5.4
I8F-MC-GPHD-651-03002	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	54.5	54	6	5.9
I8F-MC-GPHD-652-02807	TZP 15mg	Week 52 (Visit 23)	94.2	93.5	5.4	5.5
I8F-MC-GPHD-652-03025	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	77.5	80.1	6.2	6.1
I8F-MC-GPHD-652-03223	TZP 15mg	Week 10 (Visit 15)		62.7		7.4
I8F-MC-GPHD-653-03098	TZP 15mg	Week 40 (Visit 22)	114.8	113.3	6	
I8F-MC-GPHD-703-03054	TZP 15mg	Week 32 (Visit 21)	78.7	78.3		6.6
I8F-MC-GPHD-706-02244	TZP 15mg	Week 24 (Visit 20)	68.1	68.4	5.7	5.7
I8F-MC-GPHD-707-02041	TZP 15mg	Week 20 (Visit 19)	75.2	78.3	6.7	6.8

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tf1/l\_gba\_glar\_disc.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/l\_gba\_glar\_disc.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

List of TZP patients who discontinued insulin glargine  
 Safety analysis set  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 8  
 13:45 16MAR2023

Unique Subject ID	Treatment Arm	FSG(mmol/L) at the visit of insulin glargine discontinuation	FSG(mmol/L) at visit prior to insulin glargine discontinuation	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit of insulin glargine discontinuation (Y/N)	Patients experiencing hypoglycemic events at the visit prior to insulin glargine discontinuation (Y/N)	SMBG daily mean (mg/dL) at the visit of insulin glargine discontinuation	SMBG daily mean (mg/dL) at visit prior to insulin glargine discontinuation
I8F-MC-GPHD-611-01519	TZP 15mg		4.9959	N	N		5.66202
I8F-MC-GPHD-611-02339	TZP 15mg	5.27345	5.49549	N	N	6.04266	6.81187
I8F-MC-GPHD-611-02359	TZP 15mg		4.21876	N	N		6.41537
I8F-MC-GPHD-611-02495	TZP 15mg	7.7714	6.1061	N	N	5.95543	6.82377
I8F-MC-GPHD-626-01440	TZP 15mg	5.27345	4.82937	N	N	5.74925	
I8F-MC-GPHD-627-01455	TZP 15mg	4.77386	4.71835	N	N	6.18144	6.23695
I8F-MC-GPHD-629-01476	TZP 15mg	5.16243		N	N	6.2647	
I8F-MC-GPHD-629-01940	TZP 15mg	4.21876		N	N	5.01969	
I8F-MC-GPHD-630-01811	TZP 15mg		7.71589	N	N	8.09257	9.95612
I8F-MC-GPHD-636-01239	TZP 15mg	6.43916		N	N	6.86738	
I8F-MC-GPHD-637-02744	TZP 15mg	7.38283		N	N		
I8F-MC-GPHD-639-01813	TZP 15mg	5.21794	4.66284	N	N	5.22191	5.77304
I8F-MC-GPHD-639-02189	TZP 15mg		5.49549	N	N		4.98797
I8F-MC-GPHD-639-02438	TZP 15mg	5.71753	3.99672	N	N	6.5819	6.22109
I8F-MC-GPHD-651-03002	TZP 15mg	6.21712	6.49467	N	N	7.45817	
I8F-MC-GPHD-652-02807	TZP 15mg	4.9959	4.4408	N	N	7.07753	6.4233
I8F-MC-GPHD-652-03025	TZP 15mg	5.93957	4.66284	N	N	6.92686	
I8F-MC-GPHD-652-03223	TZP 15mg		7.32732	N	N		
I8F-MC-GPHD-653-03098	TZP 15mg	6.1061		N	N	6.95461	
I8F-MC-GPHD-703-03054	TZP 15mg		5.6	N	N		7.19286
I8F-MC-GPHD-706-02244	TZP 15mg	6.2	6.4	N	N	6.2	
I8F-MC-GPHD-707-02041	TZP 15mg	8.4	7.9	N	N		

Abbreviations: TZP = tirzepatide; HbA1c=hemoglobin A1c; FSG=fasting serum glucose; SMBG= self-monitored blood glucose

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tf1/1\_gba\_glar\_disc.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/1\_gba\_glar\_disc.rtf

**Anhang 4-I.7: Subgruppenanalysen Gesamtpopulation SURPASS-6**

**Anhang 4-I.7.1: Gesamtmortalität**

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:44 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Mortality - All Cause Mortality ADVERSE EVENTS							
Overall	11/708 (1.55)	TZP_ALL	7/717 (0.98)	0.628 [0.245, 1.612] 0.3534	0.625 [0.241, 1.621] 0.3534	-0.006 [-0.017, 0.006] 0.3534	
Baseline BMI Group 2							0.5272
<30 kg/m2	5/230 (2.17)	TZP_ALL	2/210 (0.95)	0.438 [0.086, 2.234] 0.4528	0.433 [0.083, 2.254] 0.4528	-0.012 [-0.035, 0.011] 0.4528	
>=30 to <35 kg/m2	3/261 (1.15)	TZP_ALL	4/265 (1.51)	1.313 [0.297, 5.810] >.9999	1.318 [0.292, 5.947] >.9999	0.004 [-0.016, 0.023] >.9999	
>=35 kg/m2	3/217 (1.38)	TZP_ALL	1/242 (0.41)	0.299 [0.031, 2.852] 0.3483	0.296 [0.031, 2.867] 0.3483	-0.010 [-0.027, 0.008] 0.3483	
Baseline BMI Group 3							0.5789
<40 kg/m2	10/624 (1.60)	TZP_ALL	7/617 (1.13)	0.708 [0.271, 1.848] 0.6267	0.705 [0.266, 1.863] 0.6267	-0.005 [-0.018, 0.008] 0.6267	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:44 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/84 (1.19)	TZP_ALL	0/100 (0.00)	0.280 [0.012, 6.790] 0.4565	0.277 [0.011, 6.888] 0.4565	-0.012 [-0.035, 0.011] 0.4565	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9202
<=8.5%	5/301 (1.66)	TZP_ALL	3/306 (0.98)	0.590 [0.142, 2.448] 0.5017	0.586 [0.139, 2.475] 0.5017	-0.007 [-0.025, 0.011] 0.5017	
>8.5%	6/407 (1.47)	TZP_ALL	4/411 (0.97)	0.660 [0.188, 2.322] 0.5446	0.657 [0.184, 2.345] 0.5446	-0.005 [-0.020, 0.010] 0.5446	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.9299
No	4/102 (3.92)	TZP_ALL	3/119 (2.52)	0.643 [0.147, 2.805] 0.7062	0.634 [0.138, 2.900] 0.7062	-0.014 [-0.061, 0.033] 0.7062	
Yes	7/606 (1.16)	TZP_ALL	4/598 (0.67)	0.579 [0.170, 1.968] 0.5470	0.576 [0.168, 1.979] 0.5470	-0.005 [-0.016, 0.006] 0.5470	
Baseline eGFR Group 1							0.2289

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:44 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	3/65 (4.62)	TZP_ALL	4/65 (6.15)	1.333 [0.311, 5.724] >.9999	1.355 [0.291, 6.309] >.9999	0.015 [-0.062, 0.093] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	8/643 (1.24)	TZP_ALL	3/652 (0.46)	0.370 [0.099, 1.388] 0.1417	0.367 [0.097, 1.389] 0.1417	-0.008 [-0.018, 0.002] 0.1417	
Duration of Diabetes							0.1382
<=10 years	6/232 (2.59)	TZP_ALL	1/227 (0.44)	0.170 [0.021, 1.404] 0.1223	0.167 [0.020, 1.396] 0.1223	-0.021 [-0.044, 0.001] 0.1223	
>10 years	5/476 (1.05)	TZP_ALL	6/490 (1.22)	1.166 [0.358, 3.794] >.9999	1.168 [0.354, 3.852] >.9999	0.002 [-0.012, 0.015] >.9999	
Geographic Region 2							0.7068
Europe	2/219 (0.91)	TZP_ALL	2/224 (0.89)	0.978 [0.139, 6.879] >.9999	0.977 [0.136, 7.001] >.9999	0.000 [-0.018, 0.017] >.9999	
Latin America	7/406 (1.72)	TZP_ALL	3/409 (0.73)	0.425 [0.111, 1.634] 0.2223	0.421 [0.108, 1.640] 0.2223	-0.010 [-0.025, 0.005] 0.2223	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:44 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/83 (2.41)	TZP_ALL	2/84 (2.38)	0.988 [0.143, 6.851] >.9999	0.988 [0.136, 7.182] >.9999	0.000 [-0.047, 0.046] >.9999	
Insulin Optimization							0.6702
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	1.032 [0.065, 16.322] >.9999	1.033 [0.064, 16.691] >.9999	0.000 [-0.022, 0.022] >.9999	
Yes (Group 1B/2)	10/580 (1.72)	TZP_ALL	6/593 (1.01)	0.587 [0.215, 1.604] 0.3241	0.583 [0.210, 1.614] 0.3241	-0.007 [-0.020, 0.006] 0.3241	
OECD Countries							0.7673
Non-OECD	7/437 (1.60)	TZP_ALL	4/445 (0.90)	0.561 [0.165, 1.903] 0.3807	0.557 [0.162, 1.917] 0.3807	-0.007 [-0.022, 0.008] 0.3807	
OECD	4/271 (1.48)	TZP_ALL	3/272 (1.10)	0.747 [0.169, 3.307] 0.7245	0.744 [0.165, 3.358] 0.7245	-0.004 [-0.023, 0.015] 0.7245	
Pooled Age Group 1							0.5590

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:44 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	3/479 (0.63)	TZP_ALL	3/499 (0.60)	0.960 [0.195, 4.733] >.9999	0.960 [0.193, 4.778] >.9999	0.000 [-0.010, 0.010] >.9999	
>=65 Years	8/229 (3.49)	TZP_ALL	4/218 (1.83)	0.525 [0.160, 1.719] 0.3829	0.516 [0.153, 1.740] 0.3829	-0.017 [-0.046, 0.013] 0.3829	
Sex							0.2287
Female	4/396 (1.01)	TZP_ALL	5/426 (1.17)	1.162 [0.314, 4.296] >.9999	1.164 [0.310, 4.366] >.9999	0.002 [-0.013, 0.016] >.9999	
Male	7/312 (2.24)	TZP_ALL	2/291 (0.69)	0.306 [0.064, 1.463] 0.1788	0.302 [0.062, 1.463] 0.1788	-0.016 [-0.035, 0.003] 0.1788	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_mortality\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_mortality\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

All-cause mortality - Proportion of patients who died  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:32 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Mortality - All Cause Mortality ADVERSE EVENTS							
Overall	11/708 (1.55)	TZP_ALL	7/717 (0.98)	0.628 [0.245, 1.612] 0.3534	0.625 [0.241, 1.621] 0.3534	-0.006 [-0.017, 0.006] 0.3534	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6634
N	9/505 (1.78)	TZP_ALL	5/497 (1.01)	0.564 [0.191, 1.673] 0.4208	0.560 [0.186, 1.683] 0.4208	-0.008 [-0.022, 0.007] 0.4208	
Y	2/203 (0.99)	TZP_ALL	2/220 (0.91)	0.923 [0.131, 6.490] >.9999	0.922 [0.129, 6.607] >.9999	-0.001 [-0.019, 0.018] >.9999	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_mortality\_2arm\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_mortality\_2arm\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.7.2: HbA<sub>1c</sub>-Wert**

HbA<sub>1c</sub> - Mean change in HbA<sub>1c</sub> from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 4 (Visit 10)	716 8.80 (0.98)	700 -0.743 (0.023)	708 8.80 (0.96)	673 -0.466 (0.023)	-0.277 [-0.34;-0.21] <0.0001 -0.4677 [-0.57;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 8 (Visit 14)		697 -1.474 (0.030)		678 -1.036 (0.030)	-0.438 [-0.52;-0.36] <0.0001 -0.5578 [-0.67;-0.45]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 12 (Visit 16)		696 -1.937 (0.034)		671 -1.362 (0.036)	-0.575 [-0.67;-0.48] <0.0001 -0.6312 [-0.74;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 16 (Visit 18)		695 -2.238 (0.036)		666 -1.552 (0.040)	-0.686 [-0.79;-0.58] <0.0001 -0.6907 [-0.80;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 20 (Visit 19)		695 -2.333 (0.038)		653 -1.560 (0.045)	-0.774 [-0.89;-0.66] <0.0001 -0.7228 [-0.83;-0.61]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 24 (Visit 20)		696 -2.346 (0.040)		655 -1.509 (0.046)	-0.837 [-0.96;-0.72] <0.0001 -0.7495 [-0.86;-0.64]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 40 (Visit 22)		678 -2.263 (0.044)		640 -1.246 (0.052)	-1.017 [-1.15;-0.88] <0.0001 -0.8280 [-0.94;-0.72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 52 (Visit 23)		689 -2.154 (0.046)		629 -1.152 (0.053)	-1.002 [-1.14;-0.86] <0.0001 -0.7883 [-0.90;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 4 (Visit 10)	499 8.82 (0.99)	485 -0.796 (0.026)	479 8.87 (0.95)	456 -0.455 (0.028)	-0.340 [-0.42;-0.26] <0.0001 -0.5757 [-0.71;-0.45]	0.0001
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 8 (Visit 14)		491 -1.560 (0.036)		459 -1.026 (0.037)	-0.534 [-0.64;-0.43] <0.0001 -0.6692 [-0.80;-0.54]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 12 (Visit 16)		486 -2.029 (0.041)		455 -1.336 (0.044)	-0.693 [-0.81;-0.57] <0.0001 -0.7503 [-0.88;-0.62]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 16 (Visit 18)		485 -2.333 (0.044)		454 -1.520 (0.050)	-0.813 [-0.94;-0.68] <0.0001 -0.7962 [-0.93;-0.66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 20 (Visit 19)		486 -2.422 (0.046)		441 -1.497 (0.057)	-0.925 [-1.07;-0.78] <0.0001 -0.8341 [-0.97;-0.70]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 24 (Visit 20)		485 -2.424 (0.049)		447 -1.433 (0.059)	-0.991 [-1.14;-0.84] <0.0001 -0.8566 [-0.99;-0.72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 40 (Visit 22)		472 -2.359 (0.053)		439 -1.158 (0.066)	-1.201 [-1.37;-1.03] <0.0001 -0.9458 [-1.08;-0.81]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 52 (Visit 23)		482 -2.239 (0.055)		433 -1.024 (0.068)	-1.215 [-1.39;-1.04] <0.0001 -0.9258 [-1.06;-0.79]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 4 (Visit 10)	217 8.75 (0.97)	215 -0.616 (0.043)	229 8.66 (0.95)	217 -0.492 (0.037)	-0.124 [-0.24;-0.01] 0.0306 -0.2100 [-0.40;-0.02]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 8 (Visit 14)		206 -1.273 (0.053)		219 -1.058 (0.049)	-0.215 [-0.36;-0.07] 0.0031 -0.2894 [-0.48;-0.10]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 12 (Visit 16)		210 -1.719 (0.056)		216 -1.418 (0.061)	-0.301 [-0.46;-0.14] 0.0003 -0.3498 [-0.54;-0.16]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 16 (Visit 18)		210 -2.015 (0.060)		212 -1.625 (0.064)	-0.390 [-0.56;-0.22] <0.0001 -0.4331 [-0.63;-0.24]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 20 (Visit 19)		209 -2.123 (0.064)		212 -1.699 (0.066)	-0.424 [-0.60;-0.24] <0.0001 -0.4506 [-0.64;-0.26]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 24 (Visit 20)		211 -2.158 (0.068)		208 -1.676 (0.069)	-0.482 [-0.67;-0.29] <0.0001 -0.4885 [-0.68;-0.29]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 40 (Visit 22)		206 -2.038 (0.075)		201 -1.444 (0.078)	-0.594 [-0.81;-0.38] <0.0001 -0.5455 [-0.74;-0.35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65 Years	Week 52 (Visit 23)		207 -1.949 (0.084)		196 -1.435 (0.074)	-0.514 [-0.73;-0.29] <0.0001 -0.4576 [-0.66;-0.26]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 4 (Visit 10)	425 8.84 (0.98)	416 -0.779 (0.028)	396 8.80 (0.94)	380 -0.463 (0.031)	-0.317 [-0.40;-0.23] <0.0001 -0.5384 [-0.68;-0.40]	0.2014



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 8 (Visit 14)		416 -1.531 (0.040)		381 -1.065 (0.040)	-0.466 [-0.58;-0.36] <0.0001 -0.5869 [-0.73;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 12 (Visit 16)		418 -1.999 (0.045)		380 -1.390 (0.047)	-0.609 [-0.74;-0.48] <0.0001 -0.6653 [-0.81;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 16 (Visit 18)		414 -2.280 (0.048)		375 -1.602 (0.052)	-0.678 [-0.82;-0.54] <0.0001 -0.6808 [-0.82;-0.54]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 20 (Visit 19)		414 -2.360 (0.052)		371 -1.599 (0.057)	-0.761 [-0.91;-0.61] <0.0001 -0.7105 [-0.85;-0.57]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 24 (Visit 20)		415 -2.373 (0.055)		372 -1.544 (0.059)	-0.829 [-0.99;-0.67] <0.0001 -0.7329 [-0.88;-0.59]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 40 (Visit 22)		406 -2.311 (0.060)		362 -1.273 (0.069)	-1.038 [-1.22;-0.86] <0.0001 -0.8266 [-0.97;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex Female	Week 52 (Visit 23)		409 -2.203 (0.062)		355 -1.152 (0.072)	-1.050 [-1.24;-0.86] <0.0001 -0.8044 [-0.95;-0.66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 4 (Visit 10)	291 8.74 (0.99)	284 -0.692 (0.037)	312 8.81 (0.98)	293 -0.471 (0.033)	-0.221 [-0.32;-0.12] <0.0001 -0.3696 [-0.53;-0.20]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 8 (Visit 14)		281 -1.391 (0.046)		297 -0.998 (0.045)	-0.393 [-0.52;-0.27] <0.0001 -0.5111 [-0.68;-0.35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 12 (Visit 16)		278 -1.847 (0.051)		291 -1.324 (0.056)	-0.523 [-0.67;-0.37] <0.0001 -0.5747 [-0.74;-0.41]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 16 (Visit 18)		281 -2.178 (0.054)		291 -1.485 (0.063)	-0.693 [-0.86;-0.53] <0.0001 -0.6976 [-0.87;-0.53]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 20 (Visit 19)		281 -2.297 (0.055)		282 -1.507 (0.072)	-0.790 [-0.97;-0.61] <0.0001 -0.7362 [-0.91;-0.57]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 24 (Visit 20)		281 -2.308 (0.057)		283 -1.462 (0.073)	-0.846 [-1.03;-0.66] <0.0001 -0.7693 [-0.94;-0.60]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 40 (Visit 22)		272 -2.197 (0.063)		278 -1.213 (0.079)	-0.985 [-1.18;-0.79] <0.0001 -0.8291 [-1.00;-0.65]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Male	Week 52 (Visit 23)		280 -2.083 (0.067)		274 -1.154 (0.078)	-0.929 [-1.13;-0.73] <0.0001 -0.7655 [-0.94;-0.59]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 4 (Visit 10)	223 8.78 (0.85)	217 -0.640 (0.039)	219 8.80 (0.91)	208 -0.434 (0.041)	-0.207 [-0.32;-0.10] 0.0003 -0.3572 [-0.55;-0.17]	0.1135
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 8 (Visit 14)		212 -1.254 (0.051)		208 -0.996 (0.052)	-0.258 [-0.40;-0.11] 0.0005 -0.3459 [-0.54;-0.15]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 12 (Visit 16)		216 -1.699 (0.054)		210 -1.289 (0.063)	-0.410 [-0.57;-0.25] <0.0001 -0.4811 [-0.67;-0.29]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 16 (Visit 18)		215 -1.992 (0.055)		209 -1.493 (0.069)	-0.499 [-0.67;-0.33] <0.0001 -0.5532 [-0.75;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 20 (Visit 19)		217 -2.068 (0.060)		208 -1.529 (0.072)	-0.539 [-0.72;-0.35] <0.0001 -0.5583 [-0.75;-0.36]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 24 (Visit 20)		217 -2.108 (0.065)		205 -1.465 (0.080)	-0.643 [-0.85;-0.44] <0.0001 -0.6101 [-0.81;-0.41]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 40 (Visit 22)		212 -2.002 (0.069)		204 -1.289 (0.081)	-0.712 [-0.92;-0.50] <0.0001 -0.6569 [-0.85;-0.46]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 2 Europe	Week 52 (Visit 23)		214 -1.905 (0.073)		202 -1.198 (0.088)	-0.707 [-0.93;-0.48] <0.0001 -0.6085 [-0.81;-0.41]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 4 (Visit 10)	409 8.79 (1.06)	402 -0.810 (0.031)	406 8.81 (0.99)	385 -0.489 (0.031)	-0.320 [-0.41;-0.23] <0.0001 -0.5151 [-0.66;-0.37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 8 (Visit 14)		404 -1.600 (0.041)		390 -1.073 (0.041)	-0.527 [-0.64;-0.41] <0.0001 -0.6485 [-0.79;-0.51]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 12 (Visit 16)		401 -2.069 (0.046)		383 -1.411 (0.049)	-0.658 [-0.79;-0.53] <0.0001 -0.6987 [-0.84;-0.55]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 16 (Visit 18)		400 -2.376 (0.050)		380 -1.599 (0.055)	-0.778 [-0.92;-0.63] <0.0001 -0.7511 [-0.90;-0.61]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 20 (Visit 19)		398 -2.481 (0.052)		367 -1.596 (0.061)	-0.885 [-1.04;-0.73] <0.0001 -0.7992 [-0.95;-0.65]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 24 (Visit 20)		399 -2.461 (0.055)		375 -1.540 (0.062)	-0.922 [-1.08;-0.76] <0.0001 -0.8031 [-0.95;-0.66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 40 (Visit 22)		387 -2.400 (0.061)		365 -1.251 (0.071)	-1.149 [-1.33;-0.97] <0.0001 -0.9006 [-1.05;-0.75]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Latin America	Week 52 (Visit 23)		397 -2.306 (0.064)		357 -1.154 (0.072)	-1.152 [-1.34;-0.96] <0.0001 -0.8757 [-1.03;-0.73]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 4 (Visit 10)	84 8.89 (0.93)	81 -0.694 (0.053)	83 8.80 (0.93)	80 -0.434 (0.051)	-0.260 [-0.41;-0.11] 0.0005 -0.5538 [-0.87;-0.24]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 8 (Visit 14)		81 -1.440 (0.078)		80 -0.953 (0.084)	-0.486 [-0.71;-0.26] <0.0001 -0.6689 [-0.99;-0.35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 12 (Visit 16)		79 -1.925 (0.093)		78 -1.309 (0.102)	-0.617 [-0.89;-0.34] <0.0001 -0.7134 [-1.04;-0.39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 16 (Visit 18)		80 -2.216 (0.104)		77 -1.473 (0.113)	-0.743 [-1.05;-0.44] <0.0001 -0.7723 [-1.10;-0.45]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 20 (Visit 19)		80 -2.317 (0.107)		78 -1.453 (0.135)	-0.864 [-1.20;-0.52] <0.0001 -0.8005 [-1.12;-0.48]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 24 (Visit 20)		80 -2.420 (0.110)		75 -1.466 (0.134)	-0.954 [-1.30;-0.61] <0.0001 -0.8863 [-1.22;-0.56]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 40 (Visit 22)		79 -2.303 (0.128)		71 -1.065 (0.170)	-1.238 [-1.66;-0.82] <0.0001 -0.9642 [-1.30;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	US	Week 52 (Visit 23)		78 -2.080 (0.133)		70 -0.985 (0.165)	-1.095 [-1.51;-0.68] <0.0001 -0.8582 [-1.20;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 4 (Visit 10)	306 7.90 (0.48)	297 -0.603 (0.029)	301 7.92 (0.46)	284 -0.360 (0.030)	-0.243 [-0.32;-0.16] <0.0001 -0.4897 [-0.65;-0.32]	0.3296



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 8 (Visit 14)		298 -1.142 (0.040)		290 -0.726 (0.039)	-0.416 [-0.53;-0.31] <0.0001 -0.6112 [-0.78;-0.45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 12 (Visit 16)		297 -1.470 (0.041)		286 -0.917 (0.042)	-0.553 [-0.67;-0.44] <0.0001 -0.7806 [-0.95;-0.61]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 16 (Visit 18)		297 -1.667 (0.042)		282 -1.014 (0.048)	-0.654 [-0.78;-0.53] <0.0001 -0.8474 [-1.02;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 20 (Visit 19)		298 -1.724 (0.045)		282 -1.001 (0.054)	-0.723 [-0.86;-0.59] <0.0001 -0.8606 [-1.03;-0.69]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 24 (Visit 20)		296 -1.712 (0.050)		277 -0.947 (0.057)	-0.765 [-0.91;-0.62] <0.0001 -0.8480 [-1.02;-0.68]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 40 (Visit 22)		291 -1.696 (0.053)		274 -0.639 (0.073)	-1.056 [-1.23;-0.88] <0.0001 -0.9970 [-1.17;-0.82]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 52 (Visit 23)		294 -1.626 (0.055)		268 -0.618 (0.074)	-1.007 [-1.19;-0.83] <0.0001 -0.9340 [-1.11;-0.76]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 4 (Visit 10)	410 9.47 (0.68)	403 -0.849 (0.032)	407 9.46 (0.66)	389 -0.542 (0.033)	-0.306 [-0.40;-0.22] <0.0001 -0.4748 [-0.62;-0.33]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 8 (Visit 14)		399 -1.721 (0.041)		388 -1.263 (0.043)	-0.458 [-0.58;-0.34] <0.0001 -0.5479 [-0.69;-0.41]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 12 (Visit 16)		399 -2.285 (0.047)		385 -1.690 (0.053)	-0.595 [-0.73;-0.46] <0.0001 -0.6041 [-0.75;-0.46]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 16 (Visit 18)		398 -2.663 (0.049)		384 -1.949 (0.056)	-0.714 [-0.86;-0.57] <0.0001 -0.6811 [-0.83;-0.54]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 20 (Visit 19)		397 -2.786 (0.052)		371 -1.973 (0.063)	-0.813 [-0.97;-0.65] <0.0001 -0.7255 [-0.87;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 24 (Visit 20)		400 -2.818 (0.053)		378 -1.924 (0.065)	-0.894 [-1.06;-0.73] <0.0001 -0.7718 [-0.92;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 40 (Visit 22)		387 -2.686 (0.062)		366 -1.697 (0.068)	-0.989 [-1.17;-0.81] <0.0001 -0.7850 [-0.93;-0.64]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 52 (Visit 23)		395 -2.546 (0.066)		361 -1.549 (0.071)	-0.997 [-1.19;-0.81] <0.0001 -0.7470 [-0.89;-0.60]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 17 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 4 (Visit 10)	119 8.87 (0.93)	115 -0.785 (0.056)	102 8.87 (0.89)	100 -0.412 (0.072)	-0.373 [-0.55;-0.19] <0.0001 -0.5643 [-0.84;-0.29]	0.4329
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 8 (Visit 14)		117 -1.601 (0.078)	99 -1.110 (0.087)	-0.491 [-0.72;-0.26] <0.0001 -0.5765 [-0.85;-0.30]		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 12 (Visit 16)		117 -2.104 (0.087)	96 -1.497 (0.102)	-0.607 [-0.87;-0.34] <0.0001 -0.6295 [-0.91;-0.35]		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 16 (Visit 18)		116 -2.387 (0.094)	91 -1.661 (0.123)	-0.726 [-1.03;-0.42] <0.0001 -0.6694 [-0.95;-0.39]		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 20 (Visit 19)		113 -2.408 (0.100)	91 -1.637 (0.133)	-0.771 [-1.10;-0.44] <0.0001 -0.6672 [-0.95;-0.38]		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 24 (Visit 20)		116 -2.328 (0.114)		88 -1.596 (0.141)	-0.732 [-1.09;-0.37] <0.0001 -0.5770 [-0.86;-0.29]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 40 (Visit 22)		113 -2.220 (0.123)		88 -1.337 (0.148)	-0.883 [-1.26;-0.50] <0.0001 -0.6576 [-0.94;-0.37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 52 (Visit 23)		114 -2.125 (0.124)		86 -1.187 (0.153)	-0.938 [-1.33;-0.55] <0.0001 -0.6876 [-0.98;-0.40]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 4 (Visit 10)	597 8.78 (0.99)	585 -0.734 (0.024)	606 8.79 (0.97)	573 -0.475 (0.023)	-0.259 [-0.33;-0.19] <0.0001 -0.4522 [-0.57;-0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 8 (Visit 14)		580 -1.450 (0.032)		579 -1.022 (0.032)	-0.427 [-0.52;-0.34] <0.0001 -0.5566 [-0.67;-0.44]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 19 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 12 (Visit 16)		579 -1.904 (0.036)		575 -1.338 (0.039)	-0.566 [-0.67;-0.46] <0.0001 -0.6320 [-0.75;-0.51]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 16 (Visit 18)		579 -2.209 (0.039)		575 -1.532 (0.042)	-0.677 [-0.79;-0.56] <0.0001 -0.6980 [-0.82;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 20 (Visit 19)		582 -2.319 (0.041)		562 -1.545 (0.047)	-0.774 [-0.90;-0.65] <0.0001 -0.7375 [-0.86;-0.62]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 24 (Visit 20)		580 -2.350 (0.042)		567 -1.491 (0.048)	-0.859 [-0.98;-0.73] <0.0001 -0.7950 [-0.92;-0.67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 40 (Visit 22)		565 -2.273 (0.047)		552 -1.229 (0.055)	-1.043 [-1.18;-0.90] <0.0001 -0.8677 [-0.99;-0.74]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 20 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes	Week 52 (Visit 23)		575 -2.160 (0.049)		543 -1.144 (0.057)	-1.016 [-1.16;-0.87] <0.0001 -0.8123 [-0.93;-0.69]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 4 (Visit 10)	226 8.71 (1.03)	219 -0.794 (0.042)	232 8.68 (0.98)	220 -0.452 (0.042)	-0.342 [-0.46;-0.22] <0.0001 -0.5469 [-0.74;-0.36]	0.0245
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 8 (Visit 14)		222 -1.520 (0.051)		224 -0.977 (0.055)	-0.543 [-0.69;-0.39] <0.0001 -0.6811 [-0.87;-0.49]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 12 (Visit 16)		222 -1.953 (0.057)		221 -1.236 (0.063)	-0.717 [-0.89;-0.55] <0.0001 -0.7990 [-0.99;-0.61]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 16 (Visit 18)		215 -2.278 (0.059)		220 -1.379 (0.073)	-0.899 [-1.09;-0.71] <0.0001 -0.9119 [-1.11;-0.71]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 21 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 20 (Visit 19)		218 -2.345 (0.065)		213 -1.362 (0.086)	-0.983 [-1.20;-0.77] <0.0001 -0.8804 [-1.08;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 24 (Visit 20)		216 -2.357 (0.069)		213 -1.293 (0.090)	-1.065 [-1.29;-0.84] <0.0001 -0.9078 [-1.11;-0.71]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 40 (Visit 22)		212 -2.169 (0.083)		208 -0.931 (0.101)	-1.238 [-1.50;-0.98] <0.0001 -0.9236 [-1.12;-0.72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 52 (Visit 23)		217 -2.006 (0.091)		200 -0.898 (0.102)	-1.108 [-1.38;-0.84] <0.0001 -0.8011 [-1.00;-0.60]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 4 (Visit 10)	490 8.84 (0.96)	481 -0.718 (0.026)	476 8.86 (0.94)	453 -0.477 (0.026)	-0.241 [-0.31;-0.17] <0.0001 -0.4235 [-0.55;-0.29]	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 22 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 8 (Visit 14)		475 -1.450 (0.037)		454 -1.069 (0.035)	-0.381 [-0.48;-0.28] <0.0001 -0.4900 [-0.62;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 12 (Visit 16)		474 -1.927 (0.041)		450 -1.427 (0.044)	-0.500 [-0.62;-0.38] <0.0001 -0.5447 [-0.68;-0.41]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 16 (Visit 18)		480 -2.218 (0.045)		446 -1.640 (0.048)	-0.578 [-0.71;-0.45] <0.0001 -0.5797 [-0.71;-0.45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 20 (Visit 19)		477 -2.325 (0.047)		440 -1.660 (0.051)	-0.665 [-0.80;-0.53] <0.0001 -0.6361 [-0.77;-0.50]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 24 (Visit 20)		480 -2.339 (0.049)		442 -1.617 (0.052)	-0.722 [-0.86;-0.58] <0.0001 -0.6647 [-0.80;-0.53]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 23 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 40 (Visit 22)		466 -2.304 (0.052)		432 -1.402 (0.059)	-0.902 [-1.06;-0.75] <0.0001 -0.7745 [-0.91;-0.64]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 52 (Visit 23)		472 -2.219 (0.053)		429 -1.279 (0.062)	-0.940 [-1.10;-0.78] <0.0001 -0.7764 [-0.91;-0.64]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 4 (Visit 10)	124 8.25 (0.92)	120 -0.708 (0.044)	128 8.26 (0.83)	119 -0.533 (0.041)	-0.175 [-0.29;-0.06] 0.0042 -0.3760 [-0.63;-0.12]	0.1438
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 8 (Visit 14)		121 -1.263 (0.071)		121 -0.898 (0.059)	-0.366 [-0.55;-0.18] 0.0001 -0.5072 [-0.76;-0.25]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 12 (Visit 16)		120 -1.633 (0.080)		121 -1.105 (0.080)	-0.528 [-0.75;-0.30] <0.0001 -0.6008 [-0.86;-0.34]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 24 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 16 (Visit 18)		119 -1.875 (0.085)		119 -1.238 (0.079)	-0.637 [-0.87;-0.41] <0.0001 -0.7134 [-0.98;-0.45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 20 (Visit 19)		122 -1.856 (0.092)		121 -1.201 (0.091)	-0.655 [-0.91;-0.40] <0.0001 -0.6504 [-0.91;-0.39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 24 (Visit 20)		120 -1.835 (0.096)		119 -1.160 (0.091)	-0.674 [-0.94;-0.41] <0.0001 -0.6605 [-0.92;-0.40]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 40 (Visit 22)		119 -1.828 (0.094)		116 -0.798 (0.125)	-1.030 [-1.34;-0.72] <0.0001 -0.8604 [-1.13;-0.59]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 52 (Visit 23)		119 -1.737 (0.093)		114 -0.841 (0.111)	-0.896 [-1.18;-0.61] <0.0001 -0.8118 [-1.08;-0.54]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 25 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 4 (Visit 10)	592 8.91 (0.96)	580 -0.750 (0.025)	580 8.92 (0.94)	554 -0.454 (0.026)	-0.297 [-0.37;-0.23] <0.0001 -0.4854 [-0.60;-0.37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 8 (Visit 14)		576 -1.517 (0.033)		557 -1.066 (0.034)	-0.451 [-0.54;-0.36] <0.0001 -0.5688 [-0.69;-0.45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 12 (Visit 16)		576 -1.999 (0.036)		550 -1.419 (0.040)	-0.580 [-0.69;-0.47] <0.0001 -0.6430 [-0.76;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 16 (Visit 18)		576 -2.313 (0.039)		547 -1.620 (0.045)	-0.693 [-0.81;-0.58] <0.0001 -0.6957 [-0.82;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 20 (Visit 19)		573 -2.432 (0.040)		532 -1.638 (0.050)	-0.793 [-0.92;-0.67] <0.0001 -0.7485 [-0.87;-0.63]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 26 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 24 (Visit 20)		576 -2.451 (0.043)		536 -1.585 (0.052)	-0.866 [-1.00;-0.73] <0.0001 -0.7780 [-0.90;-0.66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 40 (Visit 22)		559 -2.353 (0.048)		524 -1.344 (0.056)	-1.009 [-1.15;-0.86] <0.0001 -0.8304 [-0.95;-0.71]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Yes (Group 1B/2)	Week 52 (Visit 23)		570 -2.240 (0.051)		515 -1.223 (0.060)	-1.017 [-1.17;-0.86] <0.0001 -0.7911 [-0.91;-0.67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	210 8.76 (0.93)	204 -0.737 (0.046)	230 8.83 (0.93)	214 -0.503 (0.040)	-0.234 [-0.35;-0.11] 0.0002 -0.3782 [-0.57;-0.18]	0.6965
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		205 -1.453 (0.054)		220 -1.126 (0.050)	-0.327 [-0.47;-0.18] <0.0001 -0.4318 [-0.62;-0.24]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 27 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		202 -1.954 (0.057)		213 -1.401 (0.066)	-0.552 [-0.73;-0.38] <0.0001 -0.6171 [-0.81;-0.42]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		205 -2.227 (0.061)		216 -1.536 (0.072)	-0.690 [-0.88;-0.50] <0.0001 -0.7124 [-0.91;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		202 -2.305 (0.066)		212 -1.472 (0.077)	-0.833 [-1.03;-0.63] <0.0001 -0.7998 [-1.00;-0.60]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		205 -2.255 (0.072)		213 -1.405 (0.082)	-0.849 [-1.06;-0.63] <0.0001 -0.7594 [-0.96;-0.56]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		193 -2.087 (0.078)		204 -1.104 (0.097)	-0.983 [-1.23;-0.74] <0.0001 -0.7885 [-0.99;-0.58]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 28 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		200 -1.930 (0.085)		201 -1.085 (0.091)	-0.845 [-1.09;-0.60] <0.0001 -0.6741 [-0.88;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	265 8.83 (1.00)	258 -0.790 (0.036)	261 8.82 (0.95)	248 -0.513 (0.037)	-0.277 [-0.38;-0.17] <0.0001 -0.4766 [-0.65;-0.30]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		256 -1.531 (0.050)		248 -1.069 (0.047)	-0.462 [-0.60;-0.33] <0.0001 -0.5964 [-0.77;-0.42]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		258 -1.980 (0.059)		249 -1.395 (0.059)	-0.585 [-0.75;-0.42] <0.0001 -0.6234 [-0.80;-0.45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		256 -2.294 (0.065)		244 -1.587 (0.068)	-0.707 [-0.89;-0.52] <0.0001 -0.6736 [-0.85;-0.49]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 29 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		256 -2.386 (0.066)		243 -1.609 (0.077)	-0.777 [-0.98;-0.58] <0.0001 -0.6876 [-0.87;-0.51]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		255 -2.408 (0.068)		239 -1.534 (0.076)	-0.875 [-1.08;-0.67] <0.0001 -0.7745 [-0.96;-0.59]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		254 -2.383 (0.072)		237 -1.332 (0.085)	-1.051 [-1.27;-0.83] <0.0001 -0.8567 [-1.04;-0.67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		257 -2.302 (0.070)		234 -1.235 (0.085)	-1.067 [-1.28;-0.85] <0.0001 -0.8828 [-1.07;-0.70]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	241 8.80 (1.02)	238 -0.697 (0.037)	217 8.76 (1.00)	211 -0.365 (0.041)	-0.332 [-0.44;-0.22] <0.0001 -0.5737 [-0.76;-0.38]	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 30 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		236 -1.432 (0.052)		210 -0.902 (0.057)	-0.530 [-0.68;-0.38] <0.0001 -0.6564 [-0.85;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		236 -1.877 (0.057)		209 -1.280 (0.062)	-0.598 [-0.76;-0.43] <0.0001 -0.6768 [-0.87;-0.49]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		234 -2.189 (0.059)		206 -1.523 (0.068)	-0.666 [-0.84;-0.49] <0.0001 -0.7087 [-0.90;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		237 -2.304 (0.063)		198 -1.593 (0.075)	-0.711 [-0.90;-0.52] <0.0001 -0.6993 [-0.89;-0.50]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		236 -2.359 (0.068)		203 -1.585 (0.081)	-0.774 [-0.98;-0.57] <0.0001 -0.7093 [-0.90;-0.52]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 31 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		231 -2.288 (0.078)		199 -1.295 (0.087)	-0.994 [-1.22;-0.76] <0.0001 -0.8269 [-1.02;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		232 -2.186 (0.084)		194 -1.127 (0.102)	-1.058 [-1.32;-0.80] <0.0001 -0.7881 [-0.99;-0.59]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	616 8.81 (0.97)	601 -0.759 (0.024)	624 8.80 (0.95)	594 -0.482 (0.024)	-0.278 [-0.34;-0.21] <0.0001 -0.4732 [-0.59;-0.36]	0.8201
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		598 -1.504 (0.032)		600 -1.054 (0.031)	-0.449 [-0.54;-0.36] <0.0001 -0.5784 [-0.69;-0.46]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		598 -1.975 (0.036)		594 -1.366 (0.039)	-0.609 [-0.71;-0.51] <0.0001 -0.6676 [-0.78;-0.55]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 32 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		598 -2.273 (0.039)		589 -1.549 (0.043)	-0.723 [-0.84;-0.61] <0.0001 -0.7233 [-0.84;-0.61]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		596 -2.364 (0.041)		578 -1.548 (0.048)	-0.816 [-0.94;-0.69] <0.0001 -0.7617 [-0.88;-0.64]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		598 -2.360 (0.043)		580 -1.486 (0.049)	-0.874 [-1.00;-0.75] <0.0001 -0.7820 [-0.90;-0.66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		581 -2.275 (0.048)		566 -1.233 (0.055)	-1.042 [-1.19;-0.90] <0.0001 -0.8434 [-0.96;-0.72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		592 -2.169 (0.050)		558 -1.144 (0.056)	-1.025 [-1.17;-0.88] <0.0001 -0.8070 [-0.93;-0.69]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 33 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	100 8.72 (1.05)	99 -0.634 (0.063)	84 8.81 (1.04)	79 -0.365 (0.064)	-0.270 [-0.45;-0.09] 0.0030 -0.4495 [-0.75;-0.15]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		99 -1.284 (0.078)		78 -0.914 (0.097)	-0.370 [-0.62;-0.12] 0.0035 -0.4537 [-0.75;-0.15]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		98 -1.693 (0.087)		77 -1.349 (0.103)	-0.344 [-0.61;-0.08] 0.0121 -0.3906 [-0.69;-0.09]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		97 -2.014 (0.094)		77 -1.585 (0.110)	-0.428 [-0.71;-0.14] 0.0035 -0.4553 [-0.76;-0.15]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		99 -2.131 (0.104)		75 -1.669 (0.127)	-0.462 [-0.79;-0.14] 0.0055 -0.4358 [-0.74;-0.13]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 34 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		98 -2.248 (0.111)		75 -1.711 (0.133)	-0.536 [-0.88;-0.19] 0.0023 -0.4790 [-0.78;-0.17]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		97 -2.181 (0.118)		74 -1.384 (0.145)	-0.797 [-1.17;-0.43] <0.0001 -0.6635 [-0.97;-0.35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		97 -2.048 (0.127)		71 -1.283 (0.161)	-0.765 [-1.17;-0.36] 0.0003 -0.5897 [-0.90;-0.28]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	64 8.71 (0.94)	62 -0.608 (0.073)	65 8.63 (1.01)	60 -0.298 (0.093)	-0.310 [-0.55;-0.07] 0.0114 -0.4774 [-0.84;-0.12]	0.9226
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		62 -1.319 (0.089)		62 -0.820 (0.108)	-0.500 [-0.78;-0.22] 0.0005 -0.6409 [-1.00;-0.28]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 35 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		61 -1.727 (0.096)		60 -1.034 (0.149)	-0.693 [-1.04;-0.34] 0.0002 -0.7122 [-1.08;-0.34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		61 -2.016 (0.102)		59 -1.291 (0.147)	-0.725 [-1.08;-0.37] 0.0001 -0.7460 [-1.12;-0.38]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		59 -2.168 (0.109)		55 -1.378 (0.167)	-0.790 [-1.19;-0.39] 0.0001 -0.7514 [-1.13;-0.37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		61 -2.242 (0.115)		55 -1.336 (0.163)	-0.907 [-1.30;-0.51] <0.0001 -0.8595 [-1.24;-0.48]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		55 -2.132 (0.131)		55 -1.154 (0.166)	-0.978 [-1.40;-0.56] <0.0001 -0.8830 [-1.27;-0.49]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 36 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		55 -2.018 (0.144)		53 -1.039 (0.175)	-0.980 [-1.43;-0.53] <0.0001 -0.8347 [-1.23;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	652 8.81 (0.99)	638 -0.757 (0.023)	643 8.82 (0.95)	613 -0.483 (0.023)	-0.274 [-0.34;-0.21] <0.0001 -0.4728 [-0.59;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		635 -1.490 (0.032)		616 -1.058 (0.031)	-0.432 [-0.52;-0.34] <0.0001 -0.5511 [-0.66;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		635 -1.958 (0.035)		611 -1.395 (0.037)	-0.563 [-0.66;-0.46] <0.0001 -0.6250 [-0.74;-0.51]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		634 -2.260 (0.038)		607 -1.579 (0.042)	-0.682 [-0.79;-0.57] <0.0001 -0.6853 [-0.80;-0.57]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 37 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		636 -2.349 (0.040)		598 -1.578 (0.046)	-0.771 [-0.89;-0.65] <0.0001 -0.7189 [-0.83;-0.60]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		635 -2.357 (0.042)		600 -1.527 (0.048)	-0.830 [-0.96;-0.70] <0.0001 -0.7396 [-0.85;-0.62]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		623 -2.276 (0.047)		585 -1.258 (0.055)	-1.018 [-1.16;-0.88] <0.0001 -0.8202 [-0.94;-0.70]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		634 -2.168 (0.048)		576 -1.168 (0.056)	-1.000 [-1.15;-0.85] <0.0001 -0.7816 [-0.90;-0.66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 4 (Visit 10)	445 8.79 (1.02)	435 -0.747 (0.028)	437 8.81 (0.98)	412 -0.436 (0.030)	-0.310 [-0.39;-0.23] <0.0001 -0.5172 [-0.65;-0.38]	0.1343



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 38 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 8 (Visit 14)		436 -1.497 (0.039)		415 -0.995 (0.039)	-0.502 [-0.61;-0.39] <0.0001 -0.6258 [-0.76;-0.49]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 12 (Visit 16)		434 -1.965 (0.044)		411 -1.316 (0.047)	-0.649 [-0.78;-0.52] <0.0001 -0.6930 [-0.83;-0.55]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 16 (Visit 18)		434 -2.274 (0.047)		409 -1.526 (0.052)	-0.748 [-0.89;-0.61] <0.0001 -0.7356 [-0.88;-0.60]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 20 (Visit 19)		432 -2.373 (0.050)		396 -1.539 (0.057)	-0.835 [-0.98;-0.69] <0.0001 -0.7680 [-0.91;-0.63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 24 (Visit 20)		435 -2.388 (0.052)		404 -1.476 (0.059)	-0.912 [-1.07;-0.76] <0.0001 -0.8067 [-0.95;-0.67]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 39 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 40 (Visit 22)		425 -2.313 (0.057)		393 -1.220 (0.066)	-1.094 [-1.26;-0.92] <0.0001 -0.8812 [-1.02;-0.74]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD Countries Non-OECD	Week 52 (Visit 23)		433 -2.201 (0.061)		389 -1.140 (0.067)	-1.061 [-1.24;-0.88] <0.0001 -0.8199 [-0.96;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 4 (Visit 10)	271 8.81 (0.93)	265 -0.738 (0.037)	271 8.79 (0.93)	261 -0.516 (0.034)	-0.222 [-0.32;-0.12] <0.0001 -0.3855 [-0.56;-0.21]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 8 (Visit 14)		261 -1.435 (0.047)		263 -1.101 (0.047)	-0.333 [-0.46;-0.20] <0.0001 -0.4400 [-0.61;-0.27]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 12 (Visit 16)		262 -1.889 (0.052)		260 -1.435 (0.055)	-0.453 [-0.60;-0.30] <0.0001 -0.5249 [-0.70;-0.35]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 40 of 40  
 6:53 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 16 (Visit 18)		261 -2.177 (0.056)		257 -1.594 (0.062)	-0.583 [-0.75;-0.42] <0.0001 -0.6135 [-0.79;-0.44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 20 (Visit 19)		263 -2.265 (0.058)		257 -1.593 (0.071)	-0.673 [-0.85;-0.49] <0.0001 -0.6451 [-0.82;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 24 (Visit 20)		261 -2.275 (0.062)		251 -1.561 (0.074)	-0.713 [-0.90;-0.52] <0.0001 -0.6520 [-0.83;-0.47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 40 (Visit 22)		253 -2.182 (0.068)		247 -1.285 (0.084)	-0.897 [-1.11;-0.68] <0.0001 -0.7446 [-0.93;-0.56]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 52 (Visit 23)		256 -2.076 (0.069)		240 -1.167 (0.088)	-0.909 [-1.13;-0.69] <0.0001 -0.7394 [-0.92;-0.56]	

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error  
a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model  
b: Interaction p value for the treatment\*<subgroup> effect based on MMRM model  
Trt A=TZP\_ALL; Trt B=Lispro  
For treatment differences (overall and for subgroup categories), the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects and HbA1c at baseline as a covariate. For interaction p-values, subgroup (if not already included in the model) and a subgroup\*treatment interaction term were added to the model.  
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hbalc\_mmr\_2arm.sas  
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hbalc\_mmr\_2arm.rtf

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 13:32 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 4 (Visit 10)	716 8.80 (0.98)	700 -0.743 (0.023)	708 8.80 (0.96)	673 -0.466 (0.023)	-0.277 [-0.34;-0.21] <0.0001 -0.4677 [-0.57;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 8 (Visit 14)		697 -1.474 (0.030)		678 -1.036 (0.030)	-0.438 [-0.52;-0.36] <0.0001 -0.5578 [-0.67;-0.45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 12 (Visit 16)		696 -1.937 (0.034)		671 -1.362 (0.036)	-0.575 [-0.67;-0.48] <0.0001 -0.6312 [-0.74;-0.52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 16 (Visit 18)		695 -2.238 (0.036)		666 -1.552 (0.040)	-0.686 [-0.79;-0.58] <0.0001 -0.6907 [-0.80;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 20 (Visit 19)		695 -2.333 (0.038)		653 -1.560 (0.045)	-0.774 [-0.89;-0.66] <0.0001 -0.7228 [-0.83;-0.61]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 13:32 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 24 (Visit 20)		696 -2.346 (0.040)		655 -1.509 (0.046)	-0.837 [-0.96;-0.72] <0.0001 -0.7495 [-0.86;-0.64]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 40 (Visit 22)		678 -2.263 (0.044)		640 -1.246 (0.052)	-1.017 [-1.15;-0.88] <0.0001 -0.8280 [-0.94;-0.72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 52 (Visit 23)		689 -2.154 (0.046)		629 -1.152 (0.053)	-1.002 [-1.14;-0.86] <0.0001 -0.7883 [-0.90;-0.68]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 4 (Visit 10)	496 8.70 (0.99)	484 -0.787 (0.028)	505 8.75 (0.98)	479 -0.444 (0.027)	-0.344 [-0.42;-0.27] <0.0001 -0.5700 [-0.70;-0.44]	0.0015
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 8 (Visit 14)		484 -1.505 (0.037)		482 -1.013 (0.035)	-0.492 [-0.59;-0.39] <0.0001 -0.6244 [-0.75;-0.50]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 13:32 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 12 (Visit 16)		483 -1.947 (0.042)		477 -1.333 (0.042)	-0.614 [-0.73;-0.50] <0.0001 -0.6655 [-0.80;-0.54]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 16 (Visit 18)		482 -2.220 (0.045)		473 -1.512 (0.047)	-0.708 [-0.84;-0.58] <0.0001 -0.7079 [-0.84;-0.58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 20 (Visit 19)		483 -2.287 (0.047)		463 -1.492 (0.053)	-0.795 [-0.93;-0.66] <0.0001 -0.7372 [-0.87;-0.61]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 24 (Visit 20)		482 -2.283 (0.049)		468 -1.440 (0.054)	-0.843 [-0.99;-0.70] <0.0001 -0.7468 [-0.88;-0.62]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 40 (Visit 22)		469 -2.218 (0.054)		457 -1.146 (0.063)	-1.072 [-1.23;-0.91] <0.0001 -0.8545 [-0.99;-0.72]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 13:32 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 52 (Visit 23)		476 -2.107 (0.056)		447 -1.019 (0.063)	-1.087 [-1.25;-0.92] <0.0001 -0.8531 [-0.99;-0.72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 4 (Visit 10)	220 9.02 (0.94)	216 -0.648 (0.036)	203 8.94 (0.89)	194 -0.513 (0.040)	-0.135 [-0.24;-0.03] 0.0129 -0.2491 [-0.44;-0.05]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 8 (Visit 14)		213 -1.409 (0.050)		196 -1.083 (0.058)	-0.326 [-0.48;-0.18] <0.0001 -0.4244 [-0.62;-0.23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 12 (Visit 16)		213 -1.917 (0.055)		194 -1.424 (0.068)	-0.492 [-0.66;-0.32] <0.0001 -0.5616 [-0.76;-0.36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 16 (Visit 18)		213 -2.285 (0.059)		193 -1.645 (0.078)	-0.640 [-0.83;-0.45] <0.0001 -0.6567 [-0.86;-0.46]	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

HbA1c - Mean change in HbA1c from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 13:32 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 20 (Visit 19)		212 -2.440 (0.065)		190 -1.721 (0.083)	-0.720 [-0.93;-0.51] <0.0001 -0.6906 [-0.89;-0.49]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 24 (Visit 20)		214 -2.491 (0.067)		187 -1.670 (0.086)	-0.821 [-1.04;-0.61] <0.0001 -0.7615 [-0.96;-0.56]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 40 (Visit 22)		209 -2.367 (0.076)		183 -1.480 (0.089)	-0.887 [-1.12;-0.66] <0.0001 -0.7704 [-0.98;-0.56]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Y	Week 52 (Visit 23)		213 -2.263 (0.082)		182 -1.470 (0.096)	-0.793 [-1.04;-0.54] <0.0001 -0.6402 [-0.84;-0.44]	

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error  
a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model  
b: Interaction p value for the treatment\*<subgroup> effect based on MMRM model  
Trt A=TZP\_ALL; Trt B=Lispro  
For treatment differences (overall and for subgroup categories), the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects and HbA1c at baseline as a covariate.  
For interaction p-values, subgroup (if not already included in the model) and a subgroup\*treatment interaction term were added to the model.  
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hbalc\_mmr\_2arm\_sudp.sas  
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hbalc\_mmr\_2arm\_sudp.rtf

**Anhang 4-I.7.3: Körpergewicht**

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N <sub>x</sub> LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N <sub>x</sub> LS mean (SE)		
Weight (kg)	Overall	Week 4 (Visit 10)	716 90.66 (18.49)	708 -1.571 (0.070)	708 90.27 (17.68)	682 0.541 (0.061)	-2.112 [-2.29;-1.93] <0.0001 -1.2094 [-1.32;-1.10]	
Weight (kg)	Overall	Week 8 (Visit 14)		705 -3.161 (0.096)		683 1.403 (0.094)	-4.565 [-4.83;-4.30] <0.0001 -1.8228 [-1.95;-1.70]	
Weight (kg)	Overall	Week 12 (Visit 16)		704 -4.431 (0.123)		675 2.051 (0.114)	-6.482 [-6.81;-6.15] <0.0001 -2.0764 [-2.21;-1.95]	
Weight (kg)	Overall	Week 16 (Visit 18)		704 -5.605 (0.151)		671 2.634 (0.136)	-8.239 [-8.64;-7.84] <0.0001 -2.1813 [-2.31;-2.05]	
Weight (kg)	Overall	Week 20 (Visit 19)		698 -6.440 (0.179)		659 2.998 (0.155)	-9.437 [-9.90;-8.97] <0.0001 -2.1576 [-2.29;-2.02]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Overall	Week 24 (Visit 20)		697 -7.228 (0.195)		658 3.224 (0.165)	-10.451 [-10.95;-9.95] <0.0001 -2.2110 [-2.35;-2.08]	
Weight (kg)	Overall	Week 32 (Visit 21)		693 -8.013 (0.231)		648 3.587 (0.181)	-11.600 [-12.17;-11.03] <0.0001 -2.1443 [-2.28;-2.01]	
Weight (kg)	Overall	Week 40 (Visit 22)		690 -8.646 (0.253)		645 3.573 (0.204)	-12.219 [-12.86;-11.58] <0.0001 -2.0382 [-2.17;-1.91]	
Weight (kg)	Overall	Week 52 (Visit 23)		689 -9.126 (0.280)		632 3.553 (0.223)	-12.679 [-13.38;-11.98] <0.0001 -1.9285 [-2.06;-1.80]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 4 (Visit 10)	499 91.82 (18.82)	491 -1.543 (0.090)	479 91.16 (17.96)	462 0.554 (0.074)	-2.097 [-2.33;-1.87] <0.0001 -1.1628 [-1.30;-1.03]	0.3346

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 8 (Visit 14)		493 -3.043 (0.119)		463 1.424 (0.113)	-4.467 [-4.79;-4.15] <0.0001 -1.7586 [-1.91;-1.61]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 12 (Visit 16)		492 -4.372 (0.153)		458 2.192 (0.143)	-6.564 [-6.98;-6.15] <0.0001 -2.0288 [-2.19;-1.87]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 16 (Visit 18)		492 -5.604 (0.191)		457 2.776 (0.169)	-8.380 [-8.88;-7.88] <0.0001 -2.1191 [-2.28;-1.96]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 20 (Visit 19)		487 -6.391 (0.226)		447 3.132 (0.195)	-9.523 [-10.11;-8.94] <0.0001 -2.0727 [-2.23;-1.91]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 24 (Visit 20)		487 -7.209 (0.247)		450 3.360 (0.206)	-10.569 [-11.20;-9.94] <0.0001 -2.1297 [-2.29;-1.97]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 32 (Visit 21)		487 -7.974 (0.292)		445 3.670 (0.227)	-11.644 [-12.37;-10.92] <0.0001 -2.0394 [-2.20;-1.88]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 40 (Visit 22)		484 -8.695 (0.322)		443 3.612 (0.256)	-12.306 [-13.11;-11.50] <0.0001 -1.9447 [-2.10;-1.79]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65 Years	Week 52 (Visit 23)		482 -9.144 (0.354)		434 3.565 (0.281)	-12.709 [-13.60;-11.82] <0.0001 -1.8313 [-1.99;-1.68]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 4 (Visit 10)	217 88.02 (17.46)	217 -1.662 (0.110)	229 88.39 (16.97)	220 0.546 (0.108)	-2.208 [-2.52;-1.90] <0.0001 -1.3680 [-1.58;-1.16]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 8 (Visit 14)		212 -3.461 (0.161)		220 1.385 (0.170)	-4.846 [-5.31;-4.38] <0.0001 -1.9902 [-2.22;-1.76]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=65 Years	Week 12 (Visit 16)		212 -4.591 (0.210)		217 1.777 (0.183)	-6.368 [-6.92;-5.82] <0.0001 -2.2128 [-2.45;-1.97]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 16 (Visit 18)		212 -5.628 (0.240)		214 2.356 (0.224)	-7.985 [-8.63;-7.34] <0.0001 -2.3606 [-2.61;-2.11]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 20 (Visit 19)		211 -6.575 (0.282)		212 2.739 (0.249)	-9.314 [-10.05;-8.57] <0.0001 -2.4094 [-2.66;-2.16]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 24 (Visit 20)		210 -7.292 (0.305)		208 2.961 (0.272)	-10.252 [-11.06;-9.45] <0.0001 -2.4525 [-2.71;-2.20]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 32 (Visit 21)		206 -8.126 (0.360)		203 3.441 (0.293)	-11.567 [-12.48;-10.65] <0.0001 -2.4613 [-2.72;-2.20]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=65 Years	Week 40 (Visit 22)		206 -8.564 (0.390)		202 3.535 (0.333)	-12.099 [-13.11;-11.09] <0.0001 -2.3322 [-2.58;-2.08]	
Weight (kg)	>=65 Years	Week 52 (Visit 23)		207 -9.125 (0.435)		198 3.569 (0.357)	-12.694 [-13.80;-11.59] <0.0001 -2.2337 [-2.48;-1.99]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 4 (Visit 10)	425 85.41 (17.33)	421 -1.557 (0.087)	396 84.55 (15.73)	385 0.457 (0.072)	-2.014 [-2.24;-1.79] <0.0001 -1.2448 [-1.40;-1.09]	0.3270
Weight (kg)	Sex Female	Week 8 (Visit 14)		418 -3.150 (0.122)		385 1.278 (0.113)	-4.427 [-4.75;-4.10] <0.0001 -1.8743 [-2.04;-1.71]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 12 (Visit 16)		421 -4.482 (0.160)		381 1.820 (0.142)	-6.302 [-6.72;-5.88] <0.0001 -2.0662 [-2.24;-1.89]	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Sex Female	Week 16 (Visit 18)		419 -5.687 (0.191)		379 2.304 (0.169)	-7.991 [-8.49;-7.49] <0.0001 -2.2019 [-2.38;-2.03]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 20 (Visit 19)		417 -6.627 (0.228)		374 2.719 (0.196)	-9.346 [-9.94;-8.76] <0.0001 -2.1905 [-2.37;-2.01]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 24 (Visit 20)		417 -7.471 (0.253)		373 2.972 (0.207)	-10.443 [-11.09;-9.80] <0.0001 -2.2444 [-2.42;-2.07]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 32 (Visit 21)		415 -8.476 (0.298)		364 3.320 (0.234)	-11.796 [-12.54;-11.05] <0.0001 -2.1913 [-2.37;-2.01]	
Weight (kg)	Sex Female	Week 40 (Visit 22)		412 -9.167 (0.328)		365 3.365 (0.263)	-12.532 [-13.36;-11.71] <0.0001 -2.1052 [-2.28;-1.93]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Sex Female	Week 52 (Visit 23)		409 -9.804 (0.369)		358 3.256 (0.278)	-13.060 [-13.97;-12.15] <0.0001 -2.0010 [-2.17;-1.83]	
Weight (kg)	Male	Week 4 (Visit 10)	291 98.34 (17.45)	287 -1.569 (0.119)	312 97.52 (17.38)	297 0.626 (0.103)	-2.195 [-2.51;-1.88] <0.0001 -1.1585 [-1.33;-0.98]	
Weight (kg)	Male	Week 8 (Visit 14)		287 -3.159 (0.154)		298 1.544 (0.158)	-4.704 [-5.14;-4.27] <0.0001 -1.7613 [-1.95;-1.57]	
Weight (kg)	Male	Week 12 (Visit 16)		283 -4.337 (0.193)		294 2.334 (0.181)	-6.672 [-7.19;-6.15] <0.0001 -2.0983 [-2.30;-1.90]	
Weight (kg)	Male	Week 16 (Visit 18)		285 -5.468 (0.244)		292 3.045 (0.218)	-8.512 [-9.16;-7.87] <0.0001 -2.1694 [-2.38;-1.96]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Male	Week 20 (Visit 19)		281 -6.146 (0.286)		285 3.344 (0.246)	-9.490 [-10.23;-8.75] <0.0001 -2.1193 [-2.33;-1.91]	
Weight (kg)	Male	Week 24 (Visit 20)		280 -6.854 (0.304)		285 3.537 (0.266)	-10.391 [-11.18;-9.60] <0.0001 -2.1701 [-2.38;-1.96]	
Weight (kg)	Male	Week 32 (Visit 21)		278 -7.311 (0.359)		284 3.933 (0.280)	-11.244 [-12.14;-10.35] <0.0001 -2.0869 [-2.29;-1.88]	
Weight (kg)	Male	Week 40 (Visit 22)		278 -7.865 (0.393)		280 3.838 (0.322)	-11.702 [-12.70;-10.71] <0.0001 -1.9533 [-2.16;-1.75]	
Weight (kg)	Male	Week 52 (Visit 23)		280 -8.117 (0.420)		274 3.936 (0.364)	-12.052 [-13.14;-10.96] <0.0001 -1.8400 [-2.04;-1.64]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 4 (Visit 10)	223 94.26 (17.95)	221 -1.439 (0.110)	219 94.25 (16.89)	214 0.543 (0.117)	-1.982 [-2.30;-1.67] <0.0001 -1.1810 [-1.38;-0.98]	0.9136
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 8 (Visit 14)		219 -2.909 (0.163)		214 1.262 (0.164)	-4.171 [-4.63;-3.72] <0.0001 -1.7319 [-1.95;-1.51]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 12 (Visit 16)		220 -4.220 (0.218)		213 1.725 (0.212)	-5.944 [-6.54;-5.35] <0.0001 -1.8757 [-2.10;-1.65]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 16 (Visit 18)		220 -5.015 (0.259)		210 2.064 (0.247)	-7.079 [-7.78;-6.38] <0.0001 -1.9030 [-2.13;-1.68]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 20 (Visit 19)		219 -5.958 (0.307)		209 2.507 (0.282)	-8.465 [-9.28;-7.65] <0.0001 -1.9589 [-2.19;-1.73]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 24 (Visit 20)		218 -6.641 (0.342)		206 2.711 (0.300)	-9.352 [-10.25;-8.46] <0.0001 -1.9884 [-2.22;-1.76]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 32 (Visit 21)		217 -7.272 (0.394)		203 3.163 (0.317)	-10.435 [-11.43;-9.44] <0.0001 -1.9978 [-2.23;-1.76]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 40 (Visit 22)		216 -7.680 (0.428)		204 3.299 (0.353)	-10.979 [-12.07;-9.89] <0.0001 -1.9198 [-2.15;-1.69]	
Weight (kg)	Geographic Region 2 Europe	Week 52 (Visit 23)		214 -8.145 (0.476)		204 3.389 (0.366)	-11.534 [-12.71;-10.35] <0.0001 -1.8675 [-2.10;-1.64]	
Weight (kg)	Latin America	Week 4 (Visit 10)	409 88.20 (17.51)	403 -1.697 (0.100)	406 87.41 (16.86)	388 0.487 (0.081)	-2.183 [-2.44;-1.93] <0.0001 -1.2019 [-1.35;-1.05]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	
Weight (kg)	Latin America	Week 8 (Visit 14)		405 -3.358 (0.129)		389 1.396 (0.127)	-4.755 [-5.11;-4.40] <0.0001 -1.8661 [-2.03;-1.70]	
Weight (kg)	Latin America	Week 12 (Visit 16)		404 -4.607 (0.157)		383 2.165 (0.146)	-6.772 [-7.19;-6.35] <0.0001 -2.2416 [-2.42;-2.06]	
Weight (kg)	Latin America	Week 16 (Visit 18)		404 -5.969 (0.196)		383 2.869 (0.176)	-8.838 [-9.36;-8.32] <0.0001 -2.3834 [-2.57;-2.20]	
Weight (kg)	Latin America	Week 20 (Visit 19)		399 -6.702 (0.232)		372 3.211 (0.199)	-9.912 [-10.51;-9.31] <0.0001 -2.3199 [-2.50;-2.14]	
Weight (kg)	Latin America	Week 24 (Visit 20)		399 -7.518 (0.246)		376 3.434 (0.212)	-10.952 [-11.59;-10.31] <0.0001 -2.4132 [-2.60;-2.23]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	
Weight (kg)	Latin America	Week 32 (Visit 21)		397 -8.402 (0.300)		371 3.784 (0.241)	-12.186 [-12.94;-11.43] <0.0001 -2.2695 [-2.45;-2.09]	
Weight (kg)	Latin America	Week 40 (Visit 22)		395 -9.125 (0.336)		368 3.765 (0.272)	-12.890 [-13.74;-12.04] <0.0001 -2.1433 [-2.32;-1.97]	
Weight (kg)	Latin America	Week 52 (Visit 23)		396 -9.615 (0.373)		358 3.678 (0.298)	-13.294 [-14.23;-12.36] <0.0001 -2.0035 [-2.18;-1.83]	
Weight (kg)	US	Week 4 (Visit 10)	84 93.10 (22.51)	84 -1.327 (0.180)	83 93.73 (20.93)	80 0.797 (0.148)	-2.124 [-2.58;-1.66] <0.0001 -1.4169 [-1.76;-1.07]	
Weight (kg)	US	Week 8 (Visit 14)		81 -2.877 (0.287)		80 1.830 (0.262)	-4.708 [-5.47;-3.94] <0.0001 -1.9091 [-2.28;-1.54]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	US	Week 12 (Visit 16)		80 -4.142 (0.425)		79 2.363 (0.321)	-6.506 [-7.56;-5.45] <0.0001 -1.9335 [-2.31;-1.56]	
Weight (kg)	US	Week 16 (Visit 18)		80 -5.418 (0.504)		78 3.006 (0.390)	-8.424 [-9.68;-7.17] <0.0001 -2.0969 [-2.49;-1.71]	
Weight (kg)	US	Week 20 (Visit 19)		80 -6.469 (0.608)		78 3.246 (0.466)	-9.715 [-11.23;-8.20] <0.0001 -2.0109 [-2.39;-1.63]	
Weight (kg)	US	Week 24 (Visit 20)		80 -7.410 (0.700)		76 3.545 (0.514)	-10.955 [-12.67;-9.24] <0.0001 -2.0031 [-2.39;-1.62]	
Weight (kg)	US	Week 32 (Visit 21)		79 -8.118 (0.788)		74 3.712 (0.511)	-11.830 [-13.68;-9.97] <0.0001 -2.0081 [-2.40;-1.62]	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	US	Week 40 (Visit 22)		79 -8.877 (0.818)		73 3.285 (0.626)	-12.162 [-14.19;-10.13] <0.0001 -1.8954 [-2.28;-1.51]	
Weight (kg)	US	Week 52 (Visit 23)		79 -9.323 (0.872)		70 3.230 (0.764)	-12.552 [-14.84;-10.26] <0.0001 -1.7567 [-2.14;-1.38]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 4 (Visit 10)	306 91.54 (18.71)	300 -1.684 (0.102)	301 90.27 (17.82)	287 0.265 (0.088)	-1.949 [-2.21;-1.68] <0.0001 -1.1879 [-1.36;-1.01]	0.0839
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 8 (Visit 14)		301 -3.431 (0.148)		291 1.097 (0.133)	-4.528 [-4.92;-4.14] <0.0001 -1.8684 [-2.06;-1.68]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 12 (Visit 16)		300 -4.880 (0.196)		287 1.513 (0.147)	-6.393 [-6.87;-5.91] <0.0001 -2.1370 [-2.34;-1.93]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 16 (Visit 18)		300 -6.314 (0.250)		283 2.109 (0.176)	-8.422 [-9.02;-7.82] <0.0001 -2.2606 [-2.47;-2.05]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 20 (Visit 19)		298 -7.225 (0.298)		284 2.457 (0.198)	-9.682 [-10.38;-8.98] <0.0001 -2.2223 [-2.43;-2.02]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 24 (Visit 20)		296 -8.173 (0.320)		277 2.654 (0.218)	-10.827 [-11.59;-10.07] <0.0001 -2.3074 [-2.52;-2.10]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 32 (Visit 21)		294 -9.252 (0.380)		279 3.010 (0.254)	-12.262 [-13.16;-11.37] <0.0001 -2.2188 [-2.43;-2.01]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 40 (Visit 22)		297 -10.036 (0.423)		274 2.852 (0.290)	-12.888 [-13.90;-11.88] <0.0001 -2.0695 [-2.27;-1.87]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 17 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 52 (Visit 23)		295 -10.628 (0.456)		270 2.905 (0.326)	-13.533 [-14.63;-12.43] <0.0001 -2.0016 [-2.20;-1.80]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 4 (Visit 10)	410 90.01 (18.32)	408 -1.488 (0.095)	407 90.26 (17.60)	395 0.741 (0.084)	-2.229 [-2.48;-1.98] <0.0001 -1.2362 [-1.39;-1.09]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 8 (Visit 14)		404 -2.961 (0.125)		392 1.628 (0.131)	-4.589 [-4.94;-4.23] <0.0001 -1.8020 [-1.97;-1.64]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 12 (Visit 16)		404 -4.099 (0.157)		388 2.446 (0.163)	-6.545 [-6.99;-6.10] <0.0001 -2.0574 [-2.23;-1.89]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 16 (Visit 18)		404 -5.082 (0.182)		388 3.023 (0.196)	-8.105 [-8.63;-7.58] <0.0001 -2.1532 [-2.33;-1.98]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>8.5%	Week 20 (Visit 19)		400 -5.862 (0.215)		375 3.398 (0.225)	-9.260 [-9.87;-8.65] <0.0001 -2.1390 [-2.32;-1.96]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 24 (Visit 20)		401 -6.528 (0.237)		381 3.647 (0.237)	-10.175 [-10.83;-9.52] <0.0001 -2.1693 [-2.35;-1.99]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 32 (Visit 21)		399 -7.093 (0.278)		369 4.022 (0.251)	-11.115 [-11.85;-10.38] <0.0001 -2.1325 [-2.31;-1.96]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 40 (Visit 22)		393 -7.615 (0.300)		371 4.115 (0.281)	-11.730 [-12.54;-10.92] <0.0001 -2.0577 [-2.23;-1.88]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 52 (Visit 23)		394 -8.010 (0.342)		362 4.045 (0.303)	-12.055 [-12.95;-11.16] <0.0001 -1.9099 [-2.08;-1.74]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 19 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 4 (Visit 10)	119 86.64 (16.50)	117 -1.620 (0.152)	102 87.63 (17.69)	100 1.038 (0.163)	-2.659 [-3.10;-2.22] <0.0001 -1.6256 [-1.93;-1.32]	0.0252
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 8 (Visit 14)		116 -3.250 (0.208)		99 1.855 (0.248)	-5.105 [-5.74;-4.47] <0.0001 -2.1755 [-2.51;-1.84]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 12 (Visit 16)		118 -4.624 (0.281)		97 2.476 (0.291)	-7.100 [-7.89;-6.31] <0.0001 -2.3924 [-2.74;-2.04]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 16 (Visit 18)		117 -5.885 (0.335)		93 2.892 (0.322)	-8.777 [-9.69;-7.87] <0.0001 -2.5778 [-2.95;-2.21]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 20 (Visit 19)		114 -6.574 (0.395)		91 3.312 (0.362)	-9.887 [-10.94;-8.83] <0.0001 -2.5375 [-2.91;-2.17]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 20 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 24 (Visit 20)		115 -7.384 (0.435)		88 3.457 (0.393)	-10.840 [-11.99;-9.69] <0.0001 -2.5397 [-2.91;-2.17]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 32 (Visit 21)		115 -8.057 (0.507)		87 4.041 (0.446)	-12.098 [-13.43;-10.77] <0.0001 -2.4543 [-2.82;-2.09]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 40 (Visit 22)		114 -8.520 (0.570)		88 3.951 (0.497)	-12.471 [-13.96;-10.98] <0.0001 -2.2627 [-2.62;-1.91]	
Weight (kg)	Baseline Metformin Use - (Yes, No) No	Week 52 (Visit 23)		114 -8.926 (0.617)		87 4.221 (0.540)	-13.147 [-14.76;-11.53] <0.0001 -2.2033 [-2.56;-1.85]	
Weight (kg)	Yes	Week 4 (Visit 10)	597 91.47 (18.77)	591 -1.567 (0.077)	606 90.71 (17.66)	582 0.458 (0.066)	-2.025 [-2.22;-1.83] <0.0001 -1.1686 [-1.29;-1.04]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 21 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes	Week 8 (Visit 14)		589 -3.149 (0.106)		584 1.330 (0.101)	-4.479 [-4.77;-4.19] <0.0001 -1.7855 [-1.92;-1.65]	
Weight (kg)	Yes	Week 12 (Visit 16)		586 -4.398 (0.134)		578 1.982 (0.123)	-6.380 [-6.74;-6.02] <0.0001 -2.0507 [-2.19;-1.91]	
Weight (kg)	Yes	Week 16 (Visit 18)		587 -5.555 (0.166)		578 2.591 (0.149)	-8.146 [-8.58;-7.71] <0.0001 -2.1402 [-2.28;-2.00]	
Weight (kg)	Yes	Week 20 (Visit 19)		584 -6.419 (0.197)		568 2.946 (0.170)	-9.365 [-9.88;-8.85] <0.0001 -2.1160 [-2.26;-1.97]	
Weight (kg)	Yes	Week 24 (Visit 20)		582 -7.201 (0.215)		570 3.186 (0.181)	-10.388 [-10.94;-9.84] <0.0001 -2.1735 [-2.32;-2.03]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 22 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes	Week 32 (Visit 21)		578 -8.008 (0.256)		561 3.514 (0.197)	-11.522 [-12.16;-10.89] <0.0001 -2.1062 [-2.25;-1.96]	
Weight (kg)	Yes	Week 40 (Visit 22)		576 -8.677 (0.281)		557 3.514 (0.223)	-12.191 [-12.89;-11.49] <0.0001 -2.0122 [-2.16;-1.87]	
Weight (kg)	Yes	Week 52 (Visit 23)		575 -9.172 (0.311)		545 3.443 (0.244)	-12.615 [-13.39;-11.84] <0.0001 -1.8945 [-2.04;-1.75]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 4 (Visit 10)	226 93.49 (19.17)	221 -1.364 (0.122)	232 95.20 (18.99)	217 0.559 (0.101)	-1.923 [-2.23;-1.61] <0.0001 -1.1588 [-1.36;-0.96]	0.1169
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 8 (Visit 14)		222 -2.755 (0.171)		225 1.556 (0.154)	-4.311 [-4.77;-3.86] <0.0001 -1.7777 [-2.00;-1.56]	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 23 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 12 (Visit 16)		223 -3.932 (0.230)		221 2.234 (0.201)	-6.166 [-6.77;-5.56] <0.0001 -1.9164 [-2.14;-1.69]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 16 (Visit 18)		220 -5.021 (0.281)		220 2.984 (0.240)	-8.005 [-8.73;-7.27] <0.0001 -2.0622 [-2.29;-1.83]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 20 (Visit 19)		218 -5.749 (0.335)		215 3.622 (0.294)	-9.371 [-10.25;-8.49] <0.0001 -2.0210 [-2.25;-1.79]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 24 (Visit 20)		215 -6.405 (0.382)		214 3.890 (0.307)	-10.295 [-11.26;-9.33] <0.0001 -2.0281 [-2.26;-1.80]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 32 (Visit 21)		216 -7.216 (0.442)		213 4.289 (0.335)	-11.505 [-12.60;-10.41] <0.0001 -1.9993 [-2.23;-1.77]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 24 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 40 (Visit 22)		216 -7.823 (0.487)		209 4.424 (0.373)	-12.247 [-13.45;-11.04] <0.0001 -1.9298 [-2.16;-1.70]	
Weight (kg)	Duration of Diabetes <=10 years	Week 52 (Visit 23)		217 -8.295 (0.523)		201 4.545 (0.417)	-12.840 [-14.16;-11.52] <0.0001 -1.8608 [-2.09;-1.63]	
Weight (kg)	>10 years	Week 4 (Visit 10)	490 89.36 (18.04)	487 -1.671 (0.086)	476 87.86 (16.51)	465 0.532 (0.077)	-2.203 [-2.43;-1.97] <0.0001 -1.2347 [-1.37;-1.10]	
Weight (kg)	>10 years	Week 8 (Visit 14)		483 -3.351 (0.115)		458 1.331 (0.119)	-4.683 [-5.01;-4.36] <0.0001 -1.8474 [-2.00;-1.69]	
Weight (kg)	>10 years	Week 12 (Visit 16)		481 -4.665 (0.144)		454 1.961 (0.138)	-6.627 [-7.02;-6.23] <0.0001 -2.1648 [-2.33;-2.00]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 25 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>10 years	Week 16 (Visit 18)		484 -5.881 (0.177)		451 2.464 (0.164)	-8.345 [-8.82;-7.87] <0.0001 -2.2560 [-2.42;-2.09]	
Weight (kg)	>10 years	Week 20 (Visit 19)		480 -6.764 (0.209)		444 2.698 (0.178)	-9.462 [-10.00;-8.92] <0.0001 -2.2533 [-2.42;-2.09]	
Weight (kg)	>10 years	Week 24 (Visit 20)		482 -7.614 (0.221)		444 2.899 (0.193)	-10.513 [-11.09;-9.94] <0.0001 -2.3390 [-2.51;-2.17]	
Weight (kg)	>10 years	Week 32 (Visit 21)		477 -8.388 (0.266)		435 3.244 (0.211)	-11.632 [-12.30;-10.97] <0.0001 -2.2423 [-2.41;-2.08]	
Weight (kg)	>10 years	Week 40 (Visit 22)		474 -9.033 (0.293)		436 3.160 (0.241)	-12.193 [-12.94;-11.45] <0.0001 -2.1137 [-2.28;-1.95]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 26 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>10 years	Week 52 (Visit 23)		472 -9.517 (0.329)		431 3.076 (0.258)	-12.593 [-13.41;-11.77] <0.0001 -1.9813 [-2.14;-1.82]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 4 (Visit 10)	124 85.75 (18.35)	122 -1.629 (0.181)	128 89.29 (18.11)	122 0.188 (0.138)	-1.816 [-2.26;-1.37] <0.0001 -1.0188 [-1.29;-0.75]	0.1510
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 8 (Visit 14)		121 -3.335 (0.201)		124 0.848 (0.249)	-4.183 [-4.82;-3.55] <0.0001 -1.6647 [-1.96;-1.37]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 12 (Visit 16)		121 -4.811 (0.286)		122 1.414 (0.272)	-6.226 [-7.01;-5.44] <0.0001 -2.0246 [-2.33;-1.72]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 16 (Visit 18)		122 -5.976 (0.351)		120 2.215 (0.338)	-8.190 [-9.16;-7.22] <0.0001 -2.1614 [-2.48;-1.84]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 27 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 20 (Visit 19)		121 -6.905 (0.415)		122 2.584 (0.387)	-9.490 [-10.61;-8.37] <0.0001 -2.1473 [-2.46;-1.83]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 24 (Visit 20)		121 -7.816 (0.461)		119 2.847 (0.404)	-10.663 [-11.88;-9.45] <0.0001 -2.2420 [-2.56;-1.92]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 32 (Visit 21)		120 -8.733 (0.547)		117 3.196 (0.437)	-11.930 [-13.32;-10.54] <0.0001 -2.2073 [-2.53;-1.88]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 40 (Visit 22)		120 -9.369 (0.602)		116 3.271 (0.495)	-12.640 [-14.18;-11.10] <0.0001 -2.1046 [-2.42;-1.79]	
Weight (kg)	Insulin Optimization No (Group 1A)	Week 52 (Visit 23)		119 -9.814 (0.659)		114 3.195 (0.550)	-13.009 [-14.71;-11.31] <0.0001 -1.9769 [-2.29;-1.66]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 28 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 4 (Visit 10)	592 91.69 (18.37)	586 -1.555 (0.076)	580 90.48 (17.60)	560 0.612 (0.068)	-2.166 [-2.37;-1.97] <0.0001 -1.2531 [-1.38;-1.13]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 8 (Visit 14)		584 -3.119 (0.108)		559 1.519 (0.100)	-4.638 [-4.93;-4.35] <0.0001 -1.8635 [-2.00;-1.72]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 12 (Visit 16)		583 -4.347 (0.136)		553 2.185 (0.125)	-6.532 [-6.89;-6.17] <0.0001 -2.0934 [-2.24;-1.95]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 16 (Visit 18)		582 -5.522 (0.167)		551 2.722 (0.148)	-8.243 [-8.68;-7.81] <0.0001 -2.1893 [-2.34;-2.04]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 20 (Visit 19)		577 -6.337 (0.197)		537 3.084 (0.169)	-9.421 [-9.93;-8.91] <0.0001 -2.1621 [-2.31;-2.01]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 29 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 24 (Visit 20)		576 -7.099 (0.214)		539 3.302 (0.181)	-10.401 [-10.95;-9.85] <0.0001 -2.2081 [-2.36;-2.06]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 32 (Visit 21)		573 -7.855 (0.253)		531 3.669 (0.198)	-11.524 [-12.16;-10.89] <0.0001 -2.1344 [-2.28;-1.99]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 40 (Visit 22)		570 -8.487 (0.279)		529 3.635 (0.225)	-12.122 [-12.82;-11.42] <0.0001 -2.0259 [-2.17;-1.88]	
Weight (kg)	Yes (Group 1B/2)	Week 52 (Visit 23)		570 -8.974 (0.309)		518 3.631 (0.244)	-12.605 [-13.38;-11.83] <0.0001 -1.9196 [-2.06;-1.78]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	210 74.10 (10.98)	207 -1.587 (0.131)	230 75.92 (10.93)	222 0.753 (0.099)	-2.340 [-2.67;-2.01] <0.0001 -1.3863 [-1.60;-1.18]	0.0919

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 30 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		208 -3.171 (0.170)		221 1.494 (0.144)	-4.665 [-5.11;-4.22] <0.0001 -2.0317 [-2.26;-1.80]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		206 -4.348 (0.224)		215 2.038 (0.174)	-6.387 [-6.95;-5.83] <0.0001 -2.2047 [-2.45;-1.96]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		206 -5.495 (0.266)		218 2.496 (0.199)	-7.991 [-8.64;-7.34] <0.0001 -2.3590 [-2.61;-2.11]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		203 -6.198 (0.309)		215 2.819 (0.220)	-9.018 [-9.76;-8.27] <0.0001 -2.3465 [-2.60;-2.10]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		205 -6.947 (0.329)		213 2.898 (0.235)	-9.845 [-10.64;-9.05] <0.0001 -2.3942 [-2.65;-2.14]	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 31 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		202 -7.538 (0.382)		208 3.135 (0.235)	-10.673 [-11.56;-9.79] <0.0001 -2.3636 [-2.62;-2.11]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		198 -7.826 (0.404)		206 3.147 (0.281)	-10.973 [-11.94;-10.00] <0.0001 -2.2323 [-2.48;-1.98]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		200 -7.975 (0.433)		201 3.280 (0.306)	-11.255 [-12.30;-10.21] <0.0001 -2.1204 [-2.37;-1.88]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	265 88.12 (11.16)	263 -1.434 (0.118)	261 89.42 (12.20)	249 0.454 (0.099)	-1.889 [-2.20;-1.58] <0.0001 -1.0796 [-1.27;-0.89]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		261 -3.023 (0.145)		251 1.328 (0.165)	-4.352 [-4.79;-3.92] <0.0001 -1.7547 [-1.96;-1.55]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 32 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		261 -4.254 (0.180)		250 2.082 (0.189)	-6.335 [-6.85;-5.82] <0.0001 -2.1462 [-2.36;-1.93]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		261 -5.182 (0.224)		245 2.630 (0.229)	-7.813 [-8.44;-7.18] <0.0001 -2.1693 [-2.39;-1.95]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		257 -6.000 (0.272)		244 3.105 (0.267)	-9.105 [-9.86;-8.36] <0.0001 -2.1331 [-2.35;-1.91]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		256 -6.778 (0.306)		242 3.417 (0.283)	-10.195 [-11.01;-9.38] <0.0001 -2.1866 [-2.41;-1.96]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		257 -7.491 (0.368)		240 3.839 (0.298)	-11.329 [-12.26;-10.40] <0.0001 -2.1324 [-2.35;-1.91]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 33 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		258 -8.255 (0.405)		239 3.617 (0.336)	-11.872 [-12.91;-10.84] <0.0001 -2.0091 [-2.22;-1.79]	
Weight (kg)	>=30 to <35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		257 -8.694 (0.444)		235 3.650 (0.345)	-12.344 [-13.45;-11.24] <0.0001 -1.9555 [-2.17;-1.74]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	241 107.90 (15.21)	238 -1.718 (0.119)	217 106.49 (15.26)	211 0.434 (0.124)	-2.152 [-2.49;-1.81] <0.0001 -1.1853 [-1.39;-0.98]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		236 -3.312 (0.182)		211 1.411 (0.180)	-4.723 [-5.23;-4.22] <0.0001 -1.7422 [-1.96;-1.52]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		237 -4.709 (0.236)		210 2.037 (0.230)	-6.746 [-7.39;-6.10] <0.0001 -1.9312 [-2.16;-1.71]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 34 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		237 -6.175 (0.292)		208 2.801 (0.275)	-8.976 [-9.76;-8.19] <0.0001 -2.1099 [-2.34;-1.88]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		238 -7.140 (0.341)		200 3.083 (0.312)	-10.223 [-11.13;-9.31] <0.0001 -2.0891 [-2.32;-1.86]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		236 -7.976 (0.369)		203 3.365 (0.333)	-11.340 [-12.32;-10.36] <0.0001 -2.1569 [-2.39;-1.92]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		234 -9.014 (0.436)		200 3.782 (0.390)	-12.796 [-13.95;-11.65] <0.0001 -2.0763 [-2.31;-1.84]	
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		234 -9.802 (0.487)		200 3.998 (0.433)	-13.800 [-15.08;-12.52] <0.0001 -2.0077 [-2.24;-1.78]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 35 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=35 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		232 -10.605 (0.545)		196 3.775 (0.496)	-14.381 [-15.83;-12.93] <0.0001 -1.8654 [-2.09;-1.64]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	616 86.67 (15.73)	609 -1.553 (0.072)	624 86.92 (15.17)	604 0.604 (0.063)	-2.157 [-2.35;-1.97] <0.0001 -1.2907 [-1.41;-1.17]	0.1332
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		607 -3.141 (0.099)		604 1.452 (0.096)	-4.593 [-4.86;-4.32] <0.0001 -1.9200 [-2.06;-1.78]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		605 -4.394 (0.125)		597 2.134 (0.113)	-6.528 [-6.86;-6.20] <0.0001 -2.2333 [-2.38;-2.09]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		606 -5.489 (0.150)		593 2.715 (0.135)	-8.204 [-8.60;-7.81] <0.0001 -2.3411 [-2.49;-2.19]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 36 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		599 -6.312 (0.179)		583 3.100 (0.153)	-9.412 [-9.87;-8.95] <0.0001 -2.3206 [-2.47;-2.17]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		598 -7.121 (0.200)		583 3.317 (0.163)	-10.438 [-10.94;-9.93] <0.0001 -2.3475 [-2.50;-2.20]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		594 -7.845 (0.238)		573 3.697 (0.174)	-11.542 [-12.12;-10.96] <0.0001 -2.2822 [-2.43;-2.13]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		592 -8.441 (0.259)		570 3.636 (0.198)	-12.077 [-12.72;-11.44] <0.0001 -2.1625 [-2.31;-2.02]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		592 -8.769 (0.284)		559 3.654 (0.214)	-12.423 [-13.12;-11.73] <0.0001 -2.0415 [-2.18;-1.90]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 37 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 4 (Visit 10)	100 115.28 (14.89)	99 -1.683 (0.232)	84 115.12 (15.06)	78 0.070 (0.219)	-1.753 [-2.40;-1.11] <0.0001 -0.8161 [-1.12;-0.51]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 8 (Visit 14)		98 -3.281 (0.317)		79 1.050 (0.349)	-4.332 [-5.27;-3.39] <0.0001 -1.3874 [-1.72;-1.06]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 12 (Visit 16)		99 -4.666 (0.430)		78 1.438 (0.465)	-6.104 [-7.36;-4.84] <0.0001 -1.4522 [-1.79;-1.12]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 16 (Visit 18)		98 -6.333 (0.554)		78 2.044 (0.551)	-8.377 [-9.93;-6.83] <0.0001 -1.6051 [-1.95;-1.26]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 20 (Visit 19)		99 -7.240 (0.639)		76 2.293 (0.652)	-9.533 [-11.34;-7.72] <0.0001 -1.5702 [-1.91;-1.23]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 38 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 24 (Visit 20)		99 -7.892 (0.648)		75 2.585 (0.693)	-10.477 [-12.36;-8.60] <0.0001 -1.6739 [-2.02;-1.33]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 32 (Visit 21)		99 -9.059 (0.750)		75 2.812 (0.826)	-11.871 [-14.08;-9.66] <0.0001 -1.6194 [-1.96;-1.27]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 40 (Visit 22)		98 -9.928 (0.854)		75 3.190 (0.912)	-13.119 [-15.59;-10.65] <0.0001 -1.5969 [-1.94;-1.25]	
Weight (kg)	>=40 kg/m2	Week 52 (Visit 23)		97 -11.323 (0.940)		73 2.913 (1.027)	-14.236 [-16.98;-11.49] <0.0001 -1.5725 [-1.92;-1.23]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	64 91.19 (16.57)	63 -1.761 (0.237)	65 92.70 (17.25)	62 0.387 (0.199)	-2.148 [-2.76;-1.54] <0.0001 -1.2412 [-1.62;-0.86]	0.6323



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 39 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		63 -3.478 (0.368)		63 1.231 (0.333)	-4.709 [-5.69;-3.73] <0.0001 -1.6916 [-2.10;-1.28]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		63 -4.717 (0.449)		60 1.314 (0.312)	-6.031 [-7.10;-4.96] <0.0001 -1.9705 [-2.40;-1.54]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		61 -6.144 (0.552)		59 1.605 (0.356)	-7.749 [-9.04;-6.46] <0.0001 -2.1386 [-2.59;-1.69]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		59 -7.246 (0.643)		55 1.793 (0.425)	-9.039 [-10.56;-7.52] <0.0001 -2.1669 [-2.63;-1.70]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		60 -8.260 (0.688)		56 1.855 (0.452)	-10.115 [-11.74;-8.49] <0.0001 -2.2483 [-2.71;-1.78]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 40 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 32 (Visit 21)		56 -8.919 (0.816)		55 2.220 (0.515)	-11.140 [-13.05;-9.23] <0.0001 -2.1820 [-2.65;-1.71]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		55 -9.513 (0.907)		55 2.175 (0.703)	-11.688 [-13.95;-9.42] <0.0001 -1.9420 [-2.40;-1.49]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		55 -10.041 (0.967)		54 2.188 (0.668)	-12.229 [-14.55;-9.91] <0.0001 -1.9869 [-2.45;-1.53]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 4 (Visit 10)	652 90.61 (18.68)	645 -1.553 (0.073)	643 90.02 (17.72)	620 0.558 (0.065)	-2.111 [-2.30;-1.92] <0.0001 -1.2166 [-1.34;-1.10]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 8 (Visit 14)		642 -3.131 (0.099)		620 1.421 (0.098)	-4.552 [-4.83;-4.28] <0.0001 -1.8395 [-1.97;-1.71]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 41 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 12 (Visit 16)		641 -4.404 (0.128)		615 2.122 (0.120)	-6.526 [-6.87;-6.18] <0.0001 -2.0943 [-2.23;-1.96]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 16 (Visit 18)		643 -5.554 (0.157)		612 2.732 (0.144)	-8.285 [-8.70;-7.87] <0.0001 -2.1906 [-2.33;-2.05]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 20 (Visit 19)		639 -6.361 (0.186)		604 3.117 (0.164)	-9.478 [-9.96;-8.99] <0.0001 -2.1626 [-2.30;-2.02]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 24 (Visit 20)		637 -7.127 (0.203)		602 3.354 (0.175)	-10.482 [-11.01;-9.96] <0.0001 -2.2144 [-2.36;-2.07]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 32 (Visit 21)		637 -7.927 (0.240)		593 3.718 (0.190)	-11.645 [-12.25;-11.04] <0.0001 -2.1467 [-2.29;-2.01]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 42 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 40 (Visit 22)		635 -8.552 (0.264)		590 3.713 (0.213)	-12.265 [-12.93;-11.60] <0.0001 -2.0482 [-2.19;-1.91]	
Weight (kg)	>=60 mL/min/1.73m2	Week 52 (Visit 23)		634 -9.035 (0.292)		578 3.684 (0.235)	-12.719 [-13.46;-11.98] <0.0001 -1.9261 [-2.06;-1.79]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 4 (Visit 10)	445 89.48 (17.28)	439 -1.709 (0.093)	437 89.00 (16.78)	418 0.462 (0.078)	-2.172 [-2.41;-1.93] <0.0001 -1.2167 [-1.36;-1.07]	0.5497
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 8 (Visit 14)		441 -3.348 (0.123)		418 1.263 (0.118)	-4.611 [-4.95;-4.28] <0.0001 -1.8422 [-2.00;-1.68]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 12 (Visit 16)		440 -4.643 (0.154)		412 1.905 (0.145)	-6.548 [-6.96;-6.13] <0.0001 -2.1178 [-2.29;-1.95]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 43 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 16 (Visit 18)		440 -5.901 (0.190)		412 2.489 (0.173)	-8.390 [-8.89;-7.89] <0.0001 -2.2305 [-2.40;-2.06]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 20 (Visit 19)		434 -6.767 (0.221)		401 2.780 (0.193)	-9.546 [-10.12;-8.97] <0.0001 -2.2422 [-2.42;-2.07]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 24 (Visit 20)		435 -7.550 (0.235)		404 2.982 (0.203)	-10.532 [-11.14;-9.92] <0.0001 -2.3261 [-2.50;-2.15]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 32 (Visit 21)		434 -8.445 (0.282)		399 3.264 (0.230)	-11.710 [-12.42;-11.00] <0.0001 -2.2097 [-2.38;-2.04]	
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 40 (Visit 22)		431 -9.129 (0.316)		396 3.328 (0.255)	-12.457 [-13.25;-11.66] <0.0001 -2.1109 [-2.28;-1.94]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 44 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	OECD Countries Non-OECD	Week 52 (Visit 23)		432 -9.537 (0.352)		390 3.300 (0.281)	-12.837 [-13.72;-11.95] <0.0001 -1.9654 [-2.13;-1.80]	
Weight (kg)	OECD	Week 4 (Visit 10)	271 92.60 (20.21)	269 -1.348 (0.107)	271 92.31 (18.89)	264 0.665 (0.099)	-2.013 [-2.30;-1.73] <0.0001 -1.1985 [-1.38;-1.01]	
Weight (kg)	OECD	Week 8 (Visit 14)		264 -2.854 (0.152)		265 1.629 (0.156)	-4.484 [-4.91;-4.06] <0.0001 -1.7946 [-2.00;-1.59]	
Weight (kg)	OECD	Week 12 (Visit 16)		264 -4.082 (0.206)		263 2.289 (0.182)	-6.371 [-6.91;-5.83] <0.0001 -2.0170 [-2.23;-1.81]	
Weight (kg)	OECD	Week 16 (Visit 18)		264 -5.116 (0.248)		259 2.870 (0.218)	-7.986 [-8.64;-7.34] <0.0001 -2.1104 [-2.32;-1.90]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 45 of 45  
 7:01 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	OECD	Week 20 (Visit 19)		264 -5.899 (0.301)		258 3.344 (0.258)	-9.243 [-10.02;-8.46] <0.0001 -2.0368 [-2.25;-1.83]	
Weight (kg)	OECD	Week 24 (Visit 20)		262 -6.697 (0.340)		254 3.609 (0.280)	-10.306 [-11.17;-9.44] <0.0001 -2.0563 [-2.27;-1.84]	
Weight (kg)	OECD	Week 32 (Visit 21)		259 -7.297 (0.394)		249 4.094 (0.289)	-11.391 [-12.35;-10.43] <0.0001 -2.0561 [-2.27;-1.84]	
Weight (kg)	OECD	Week 40 (Visit 22)		259 -7.843 (0.419)		249 3.956 (0.340)	-11.800 [-12.86;-10.74] <0.0001 -1.9329 [-2.14;-1.72]	
Weight (kg)	OECD	Week 52 (Visit 23)		257 -8.439 (0.459)		242 3.950 (0.366)	-12.389 [-13.54;-11.23] <0.0001 -1.8749 [-2.09;-1.66]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error  
 a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model  
 b: Interaction p value for the treatment\*<sub>subgroup</sub> effect based on MMRM model  
 Trt A=TZP\_ALL; Trt B=Lispro  
 For treatment differences (overall and for subgroup categories), the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country, baseline HbA1c (<=8.5%, >8.5% [ $\leq 69$ ,  $>69$  mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects, and body weight at baseline as a covariate.  
 For interaction p-values, subgroup (if not already included in the model) and a subgroup\*treatment interaction term were added to the model.  
 Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wt\_mmr\_2arm.sas  
 Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wt\_mmr\_2arm.rtf

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 1 of 6

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

13:34 06MAR2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Overall	Week 4 (Visit 10)	716 90.66 (18.49)	708 -1.571 (0.070)	708 90.27 (17.68)	682 0.541 (0.061)	-2.112 [-2.29;-1.93] <0.0001 -1.2094 [-1.32;-1.10]	
Weight (kg)	Overall	Week 8 (Visit 14)		705 -3.161 (0.096)		683 1.403 (0.094)	-4.565 [-4.83;-4.30] <0.0001 -1.8228 [-1.95;-1.70]	
Weight (kg)	Overall	Week 12 (Visit 16)		704 -4.431 (0.123)		675 2.051 (0.114)	-6.482 [-6.81;-6.15] <0.0001 -2.0764 [-2.21;-1.95]	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weight (kg)	Overall	Week 16 (Visit 18)	704 -5.605 (0.151)	671 2.634 (0.136)	-8.239 [-8.64;-7.84] <0.0001 -2.1813 [-2.31;-2.05]
Weight (kg)	Overall	Week 20 (Visit 19)	698 -6.440 (0.179)	659 2.998 (0.155)	-9.437 [-9.90;-8.97] <0.0001 -2.1576 [-2.29;-2.02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Overall	Week 24 (Visit 20)		697 -7.228 (0.195)		658 3.224 (0.165)	-10.451 [-10.95;-9.95] <0.0001 -2.2110 [-2.35;-2.08]	
Weight (kg)	Overall	Week 32 (Visit 21)		693 -8.013 (0.231)		648 3.587 (0.181)	-11.600 [-12.17;-11.03] <0.0001 -2.1443 [-2.28;-2.01]	
Weight (kg)	Overall	Week 40 (Visit 22)		690 -8.646 (0.253)		645 3.573 (0.204)	-12.219 [-12.86;-11.58] <0.0001 -2.0382 [-2.17;-1.91]	
Weight (kg)	Overall	Week 52 (Visit 23)		689 -9.126 (0.280)		632 3.553 (0.223)	-12.679 [-13.38;-11.98] <0.0001 -1.9285 [-2.06;-1.80]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 4 (Visit 10)	496 89.54 (18.81)	489 -1.589 (0.089)	505 89.76 (17.73)	484 0.531 (0.069)	-2.120 [-2.34;-1.90] <0.0001 -1.2033 [-1.34;-1.07]	0.9263

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 6

13:34 06MAR2023

PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 8 (Visit 14)		488 -3.259 (0.119)		485 1.457 (0.110)	-4.716 [-5.04;-4.40] <0.0001 -1.8602 [-2.01;-1.71]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 12 (Visit 16)		487 -4.539 (0.151)		479 2.071 (0.130)	-6.610 [-7.00;-6.22] <0.0001 -2.1385 [-2.30;-1.98]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 16 (Visit 18)		488 -5.788 (0.180)		478 2.658 (0.154)	-8.446 [-8.91;-7.98] <0.0001 -2.2929 [-2.46;-2.13]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 20 (Visit 19)		484 -6.562 (0.212)		467 3.064 (0.180)	-9.625 [-10.17;-9.08] <0.0001 -2.2367 [-2.40;-2.07]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 24 (Visit 20)		483 -7.439 (0.236)		469 3.300 (0.193)	-10.738 [-11.34;-10.14] <0.0001 -2.2744 [-2.44;-2.11]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 6

13:34 06MAR2023

PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 32 (Visit 21)		479 -8.308 (0.282)		462 3.615 (0.208)	-11.923 [-12.61;-11.24] <0.0001 -2.2077 [-2.37;-2.05]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 40 (Visit 22)		477 -8.910 (0.309)		459 3.597 (0.236)	-12.506 [-13.27;-11.74] <0.0001 -2.0910 [-2.25;-1.93]	
Weight (kg)	Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N N	Week 52 (Visit 23)		476 -9.336 (0.342)		449 3.476 (0.261)	-12.813 [-13.66;-11.97] <0.0001 -1.9418 [-2.10;-1.79]	
Weight (kg)	Y	Week 4 (Visit 10)	220 93.19 (17.53)	219 -1.546 (0.111)	203 91.52 (17.55)	198 0.581 (0.126)	-2.126 [-2.46;-1.79] <0.0001 -1.2464 [-1.46;-1.04]	
Weight (kg)	Y	Week 8 (Visit 14)		217 -2.957 (0.158)		198 1.286 (0.179)	-4.243 [-4.72;-3.77] <0.0001 -1.7521 [-1.98;-1.53]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

Page 5 of 6

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

13:34 06MAR2023

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Y	Week 12 (Visit 16)		217 -4.203 (0.213)		196 2.018 (0.231)	-6.222 [-6.84;-5.60] <0.0001 -1.9518 [-2.19;-1.72]	
Weight (kg)	Y	Week 16 (Visit 18)		216 -5.210 (0.276)		193 2.589 (0.279)	-7.798 [-8.57;-7.02] <0.0001 -1.9605 [-2.20;-1.72]	
Weight (kg)	Y	Week 20 (Visit 19)		214 -6.176 (0.329)		192 2.851 (0.304)	-9.027 [-9.91;-8.14] <0.0001 -1.9892 [-2.23;-1.75]	
Weight (kg)	Y	Week 24 (Visit 20)		214 -6.765 (0.343)		189 3.048 (0.319)	-9.813 [-10.74;-8.89] <0.0001 -2.0745 [-2.32;-1.83]	
Weight (kg)	Y	Week 32 (Visit 21)		214 -7.361 (0.395)		186 3.534 (0.361)	-10.895 [-11.95;-9.84] <0.0001 -2.0184 [-2.26;-1.78]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Body weight - Mean change in body weight from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 6

13:34 06MAR2023

PDPM

Study Parameter group label Endpoint	Subgroup	Visit	TZP_ALL		Lispro		Trt A vs. Trt B  Treatment Difference [95% CI] p-value <sup>a</sup> Hedges' g [95% CI]	Interaction p-value <sup>b</sup>
			Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Y	Week 40 (Visit 22)		213 -8.062 (0.438)		186 3.531 (0.406)	-11.593 [-12.77;-10.42] <0.0001 -1.9300 [-2.17;-1.69]	
Weight (kg)	Y	Week 52 (Visit 23)		213 -8.669 (0.482)		183 3.742 (0.431)	-12.411 [-13.69;-11.14] <0.0001 -1.9079 [-2.15;-1.67]	

CI: Confidence interval; LS: least squares; N: Number of subjects in the analysis; NE: Not Evaluable; Nx: Number of subjects with observed values at respective timepoint; SD: Standard Deviation; SE: Standard error

a: LS mean, SE and p-value based on MMRM model

b: Interaction p value for the treatment\*subgroup effect based on MMRM model

Trt A=TZP\_ALL; Trt B=Lispro

For treatment differences (overall and for subgroup categories), the model contained treatment, visit, treatment-by-visit interaction, country/pooled country, baseline HbA1c (<=8.5%, >8.5% [<=69, >69 mmol/mol]) and baseline metformin use (Yes/No) as fixed effects, and body weight at baseline as a covariate.

For interaction p-values, subgroup (if not already included in the model) and a subgroup\*treatment interaction term were added to the model.

Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_wt\_mmr\_2arm\_sudp.sas

Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_wt\_mmr\_2arm\_sudp.rtf

**Anhang 4-I.7.4: Renale Morbidität**

**Anhang 4-I.7.4.1: Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 3  
 07:52 22JUN2023  
 PDPM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m2 per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Lispro					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
All patients in the population										
Overall	1425	717	714	1.94 (0.463)	708	687	-0.25 (0.481)	2.19 [0.88, 3.50]	0.0010	
Pooled Age Group 1										
<65 Years	978	499	498	2.25 (0.545)	479	467	-0.41 (0.572)	2.66 [1.11, 4.21]	0.0008	0.2857
>=65 Years	447	218	216	1.24 (0.876)	229	220	0.05 (0.889)	1.19 [-1.26, 3.65]	0.3399	
Sex										
Female	822	426	424	3.28 (0.617)	396	388	0.24 (0.659)	3.03 [1.26, 4.80]	0.0008	0.1123
Male	603	291	290	-0.00 (0.691)	312	299	-0.89 (0.692)	0.88 [-1.04, 2.80]	0.3671	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)										
<=8.5%	607	306	305	2.09 (0.685)	301	291	0.72 (0.713)	1.37 [-0.57, 3.32]	0.1657	0.2963
>8.5%	818	411	409	1.82 (0.627)	407	396	-0.99 (0.651)	2.81 [1.03, 4.58]	0.0020	

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP\_ALL - Insulin Lispro.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 3  
 07:52 22JUN2023  
 PDPM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m <sup>2</sup> per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Lispro					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
<b>Baseline Metformin Use - (Yes, No)</b>										
Yes	1204	598	596	1.71 (0.511)	606	589	-0.65 (0.522)	2.36 [0.92, 3.79]	0.0013	0.3972
No	221	119	118	3.11 (1.073)	102	98	2.32 (1.246)	0.79 [-2.44, 4.02]	0.6298	
<b>Duration of Diabetes</b>										
<=10 years	459	227	226	3.97 (0.842)	232	226	1.77 (0.857)	2.20 [-0.16, 4.56]	0.0679	0.9604
>10 years	966	490	488	1.03 (0.550)	476	461	-1.21 (0.577)	2.24 [0.68, 3.81]	0.0050	
<b>Insulin Optimization</b>										
Yes (Group 1B/2)	1173	593	590	1.22 (0.525)	580	564	-0.30 (0.548)	1.53 [0.04, 3.02]	0.0444	0.0262
No (Group 1A)	252	124	124	5.26 (0.905)	128	123	-0.17 (0.925)	5.43 [2.88, 7.98]	<.0001	
<b>Baseline BMI Group 2</b>										
<30 kg/m <sup>2</sup>	440	210	210	1.91 (0.821)	230	223	-0.39 (0.816)	2.30 [0.03, 4.58]	0.0475	0.9702
>=30 to <35 kg/m <sup>2</sup>	526	265	263	1.76 (0.772)	261	251	-0.22 (0.804)	1.98 [-0.20, 4.17]	0.0755	
>=35 kg/m <sup>2</sup>	459	242	241	2.17 (0.815)	217	213	-0.15 (0.882)	2.32 [-0.04, 4.68]	0.0544	

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP\_ALL - Insulin Lispro.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 3  
 07:52 22JUN2023  
 PDPM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m2 per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Lispro					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
-----										
Baseline BMI Group 3										
<40 kg/m2	1241	617	614	1.95 (0.487)	624	607	-0.24 (0.499)	2.19 [0.82, 3.56]	0.0017	0.9800
>=40 kg/m2	184	100	100	1.86 (1.436)	84	80	-0.24 (1.651)	2.10 [-2.21, 6.42]	0.3376	
Baseline eGFR Group 1										
<60 mL/min/1.73m2	130	65	65	0.34 (1.673)	65	61	1.37 (1.738)	-1.02 [-5.81, 3.76]	0.6722	0.1652
>=60 mL/min/1.73m2	1295	652	649	2.09 (0.482)	643	626	-0.40 (0.501)	2.48 [1.12, 3.85]	0.0004	
OECD Countries										
OECD	543	272	270	-0.38 (0.641)	271	267	-1.45 (0.659)	1.07 [-0.74, 2.87]	0.2456	0.1890
Non-OECD	882	445	444	3.36 (0.629)	437	420	0.50 (0.659)	2.87 [1.08, 4.66]	0.0017	
Geographic Region 2										
US	167	84	83	-0.37 (1.167)	83	81	0.60 (1.225)	-0.98 [-4.30, 2.35]	0.5638	0.2089
Latin America	815	409	408	3.35 (0.651)	406	391	0.70 (0.679)	2.65 [0.80, 4.49]	0.0051	
Europe	443	224	223	0.25 (0.746)	219	215	-2.29 (0.769)	2.55 [0.44, 4.65]	0.0176	

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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP\_ALL - Insulin Lispro.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl3.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

eGFR Rate of Change - Slope Analysis of eGFR from Baseline to Week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 10:25 28FEB2023  
 PDPM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m <sup>2</sup> per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Lispro					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
All patients in the population										
Overall	1425	717	714	1.94 (0.463)	708	687	-0.25 (0.481)	2.19 [0.88, 3.50]	0.0010	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N									0.7702	
Y	423	220	219	0.36 (0.792)	203	199	-1.64 (0.849)	2.00 [-0.29, 4.28]	0.0864	
N	1002	497	495	2.65 (0.565)	505	488	0.30 (0.580)	2.36 [0.77, 3.95]	0.0037	

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; DPP4i = dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; eGFR = estimated glomerular filtration rate; 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; SU = sulfonylureas; 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. An interaction term for time\*treatment is also included. The Interaction p-value refers to the p-value for the treatment\*time\*subgroup interaction in a similar mixed effects regression model with the following covariates added: subgroup (if not already present), treatment\*subgroup, time\*subgroup and treatment\*time\*subgroup.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP\_ALL - Insulin Lispro.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_slope\_egfr\_2arm\_sudp.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/observed/shared/adsl.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

**Anhang 4-I.7.4.2: Kombiniertes renaler Endpunkt**

Composite kidney endpoint - Time-to-event analysis of composite kidney endpoint  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 2  
 05:19 22JUN2023  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a	p-value*b	p-value for interaction
-----					
All patients in the population					
Overall	62/708 (8.8)	TZP_ALL 42/717 (5.9)	0.64 [0.44; 0.95]	0.0283	
Age group (years)					0.0737
<65	37/708 (5.2)	TZP_ALL 25/717 (3.5)	0.63 [0.38; 1.04]	0.0712	
>=65	25/708 (3.5)	TZP_ALL 17/717 (2.4)	0.70 [0.37; 1.29]	0.2525	
Gender					0.2426
Female	32/708 (4.5)	TZP_ALL 26/717 (3.6)	0.74 [0.44; 1.23]	0.2449	
Male	30/708 (4.2)	TZP_ALL 16/717 (2.2)	0.54 [0.30; 1.00]	0.0495	
Region of enrollment					0.0932
US	10/708 (1.4)	TZP_ALL 8/717 (1.1)	0.76 [0.30; 1.92]	0.5612	
Latin America	33/708 (4.7)	TZP_ALL 23/717 (3.2)	0.67 [0.40; 1.15]	0.1472	
Europe	19/708 (2.7)	TZP_ALL 11/717 (1.5)	0.55 [0.26; 1.15]	0.1092	
HbA1c at baseline					0.7664
<=8.5%	21/708 (3.0)	TZP_ALL 20/717 (2.8)	0.91 [0.49; 1.68]	0.7617	
>8.5%	41/708 (5.8)	TZP_ALL 22/717 (3.1)	0.51 [0.30; 0.86]	0.0111	
Baseline metformin use					0.3480
Yes	54/708 (7.6)	TZP_ALL 36/717 (5.0)	0.65 [0.43; 1.00]	0.0487	
No	8/708 (1.1)	TZP_ALL 6/717 (0.8)	0.60 [0.21; 1.74]	0.3478	
Duration of diabetes (years)					0.9874
<=10	15/708 (2.1)	TZP_ALL 15/717 (2.1)	1.00 [0.49; 2.05]	0.9989	
>10	47/708 (6.6)	TZP_ALL 27/717 (3.8)	0.54 [0.33; 0.86]	0.0097	
Requirement of insulin optimization					0.4736
Yes (Group 1B/2)	52/708 (7.3)	TZP_ALL 35/717 (4.9)	0.64 [0.41; 0.98]	0.0381	
No (Group 1A)	10/708 (1.4)	TZP_ALL 7/717 (1.0)	0.69 [0.26; 1.81]	0.4465	
BMI group 2 (kg/m <sup>2</sup> )					0.2628
<30	17/708 (2.4)	TZP_ALL 12/717 (1.7)	0.74 [0.36; 1.56]	0.4353	
>=30 to <35	22/708 (3.1)	TZP_ALL 14/717 (2.0)	0.61 [0.31; 1.19]	0.1478	
>=35	23/708 (3.2)	TZP_ALL 16/717 (2.2)	0.59 [0.31; 1.12]	0.1094	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Composite kidney endpoint - Time-to-event analysis of composite kidney endpoint  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 05:19 22JUN2023  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a	p-value*b	p-value for interaction
-----					
BMI group 3 (kg/m <sup>2</sup> )					0.0978
<40	52/708 (7.3)	TZP_ALL 37/717 (5.2)	0.70 [0.46; 1.07]	0.1019	
>=40	10/708 (1.4)	TZP_ALL 5/717 (0.7)	0.37 [0.13; 1.08]	0.0698	
eGFR at baseline (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )					0.1855
<60	7/708 (1.0)	TZP_ALL 3/717 (0.4)	0.40 [0.10; 1.55]	0.1839	
>=60	55/708 (7.8)	TZP_ALL 39/717 (5.4)	0.68 [0.45; 1.02]	0.0619	
Geographic Region					0.5005
OECD	30/708 (4.2)	TZP_ALL 14/717 (2.0)	0.43 [0.23; 0.82]	0.0096	
Non-OECD	32/708 (4.5)	TZP_ALL 28/717 (3.9)	0.85 [0.51; 1.41]	0.5322	

-----  
 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 Lispro 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 >=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/1.73m<sup>2</sup>, 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/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t2\_gba\_tte\_compkid\_pop1.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t2\_gba\_tte\_compkid\_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Composite kidney endpoint - Time-to-event analysis of composite kidney endpoint  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 09:23 28FEB2023  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a	p-value*b	p-value for interaction
-----					
All patients in the population					
Overall	62/708 (8.8)	TZP_ALL 42/717 (5.9)	0.64 [0.44; 0.95]	0.0283	
Pre-trial use of SU or DPP4is					0.0666
Yes	18/708 (2.5)	TZP_ALL 13/717 (1.8)	0.65 [0.32; 1.32]	0.2302	
No	44/708 (6.2)	TZP_ALL 29/717 (4.0)	0.64 [0.40; 1.03]	0.0658	

-----  
 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 Lispro 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 >=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/1.73m<sup>2</sup>, 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/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t2\_gba\_tte\_compkid\_pop1.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t2\_gba\_tte\_compkid\_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

**Anhang 4-I.7.5: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS**

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5

9:39 21JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 7 points							
Overall	189/708 (26.69)	TZP_ALL	297/716 (41.48)	1.554 [1.338, 1.805] <.0001	1.946 [1.557, 2.433] <.0001	0.148 [0.099, 0.196] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.0922
<30 kg/m2	66/230 (28.70)	TZP_ALL	75/210 (35.71)	1.245 [0.947, 1.635] 0.1256	1.380 [0.924, 2.063] 0.1256	0.070 [-0.017, 0.157] 0.1256	
>=30 to <35 kg/m2	61/261 (23.37)	TZP_ALL	116/265 (43.77)	1.873 [1.446, 2.426] <.0001	2.553 [1.753, 3.716] <.0001	0.204 [0.125, 0.283] <.0001	
>=35 kg/m2	62/217 (28.57)	TZP_ALL	106/241 (43.98)	1.539 [1.194, 1.985] 0.0007	1.963 [1.330, 2.897] 0.0007	0.154 [0.067, 0.241] 0.0007	
Baseline BMI Group 3							0.9260
<40 kg/m2	163/624 (26.12)	TZP_ALL	251/616 (40.75)	1.560 [1.326, 1.836] <.0001	1.945 [1.529, 2.473] <.0001	0.146 [0.094, 0.198] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	26/84 (30.95)	TZP_ALL	46/100 (46.00)	1.486 [1.013, 2.181] 0.0485	1.900 [1.035, 3.487] 0.0485	0.150 [0.011, 0.289] 0.0485	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9181
<=8.5%	78/301 (25.91)	TZP_ALL	123/306 (40.20)	1.551 [1.226, 1.962] 0.0002	1.922 [1.362, 2.712] 0.0002	0.143 [0.069, 0.217] 0.0002	
>8.5%	111/407 (27.27)	TZP_ALL	174/410 (42.44)	1.556 [1.281, 1.890] <.0001	1.966 [1.467, 2.636] <.0001	0.152 [0.087, 0.216] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3098
No	31/102 (30.39)	TZP_ALL	47/119 (39.50)	1.300 [0.899, 1.878] 0.2037	1.495 [0.854, 2.616] 0.2037	0.091 [-0.034, 0.216] 0.2037	
Yes	158/606 (26.07)	TZP_ALL	250/597 (41.88)	1.606 [1.363, 1.892] <.0001	2.043 [1.601, 2.606] <.0001	0.158 [0.105, 0.211] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.6870



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	17/65 (26.15)	TZP_ALL	24/64 (37.50)	1.434 [0.855, 2.404] 0.1889	1.694 [0.800, 3.585] 0.1889	0.113 [-0.046, 0.273] 0.1889	
>=60 mL/min/1.73m2	172/643 (26.75)	TZP_ALL	273/652 (41.87)	1.565 [1.338, 1.831] <.0001	1.972 [1.561, 2.492] <.0001	0.151 [0.100, 0.202] <.0001	
Duration of Diabetes							0.7002
<=10 years	56/232 (24.14)	TZP_ALL	90/226 (39.82)	1.650 [1.248, 2.180] 0.0004	2.080 [1.392, 3.108] 0.0004	0.157 [0.073, 0.241] 0.0004	
>10 years	133/476 (27.94)	TZP_ALL	207/490 (42.24)	1.512 [1.266, 1.806] <.0001	1.886 [1.442, 2.468] <.0001	0.143 [0.084, 0.203] <.0001	
Geographic Region 2							0.8008
Europe	61/219 (27.85)	TZP_ALL	94/223 (42.15)	1.513 [1.164, 1.968] 0.0020	1.887 [1.268, 2.808] 0.0020	0.143 [0.055, 0.231] 0.0020	
Latin America	110/406 (27.09)	TZP_ALL	177/409 (43.28)	1.597 [1.315, 1.940] <.0001	2.053 [1.531, 2.753] <.0001	0.162 [0.097, 0.226] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

9:39 21JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	18/83 (21.69)	TZP_ALL	26/84 (30.95)	1.427 [0.850, 2.398] 0.2191	1.619 [0.806, 3.252] 0.2191	0.093 [-0.040, 0.225] 0.2191	
Insulin Optimization							0.4883
No (Group 1A)	33/128 (25.78)	TZP_ALL	45/124 (36.29)	1.408 [0.967, 2.049] 0.0777	1.640 [0.956, 2.812] 0.0777	0.105 [-0.009, 0.219] 0.0777	
Yes (Group 1B/2)	156/580 (26.90)	TZP_ALL	252/592 (42.57)	1.583 [1.344, 1.864] <.0001	2.014 [1.576, 2.575] <.0001	0.157 [0.103, 0.210] <.0001	
OECD Countries							0.0661
Non-OECD	119/437 (27.23)	TZP_ALL	205/445 (46.07)	1.692 [1.408, 2.032] <.0001	2.283 [1.723, 3.024] <.0001	0.188 [0.126, 0.251] <.0001	
OECD	70/271 (25.83)	TZP_ALL	92/271 (33.95)	1.314 [1.012, 1.707] 0.0486	1.476 [1.019, 2.137] 0.0486	0.081 [0.004, 0.158] 0.0486	
Pooled Age Group 1							0.6984

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5

9:39 21JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	130/479 (27.14)	TZP_ALL	213/499 (42.69)	1.573 [1.316, 1.880] <.0001	1.999 [1.529, 2.615] <.0001	0.155 [0.097, 0.214] <.0001	
>=65 Years	59/229 (25.76)	TZP_ALL	84/217 (38.71)	1.502 [1.140, 1.981] 0.0044	1.820 [1.216, 2.723] 0.0044	0.129 [0.043, 0.216] 0.0044	
Sex							0.6733
Female	116/396 (29.29)	TZP_ALL	193/425 (45.41)	1.550 [1.288, 1.866] <.0001	2.008 [1.505, 2.680] <.0001	0.161 [0.096, 0.226] <.0001	
Male	73/312 (23.40)	TZP_ALL	104/291 (35.74)	1.527 [1.186, 1.967] 0.0009	1.821 [1.276, 2.597] 0.0009	0.123 [0.051, 0.196] 0.0009	

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_eq5d\_i07\_2arm\_sg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i07\_2arm\_sg.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=7 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 7 points							
Overall	189/708 (26.69)	TZP_ALL	297/716 (41.48)	1.554 [1.338, 1.805] <.0001	1.946 [1.557, 2.433] <.0001	0.148 [0.099, 0.196] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7796
N	134/505 (26.53)	TZP_ALL	202/496 (40.73)	1.535 [1.282, 1.837] <.0001	1.902 [1.457, 2.484] <.0001	0.142 [0.084, 0.200] <.0001	
Y	55/203 (27.09)	TZP_ALL	95/220 (43.18)	1.594 [1.214, 2.092] 0.0006	2.045 [1.359, 3.077] 0.0006	0.161 [0.071, 0.250] 0.0006	

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval. Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF). Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_eq5d\_i07\_2arm\_sg\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i07\_2arm\_sg\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 10 points							
Overall	186/708 (26.27)	TZP_ALL	296/716 (41.34)	1.574 [1.353, 1.830] <.0001	1.978 [1.581, 2.474] <.0001	0.151 [0.102, 0.199] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.0952
<30 kg/m2	64/230 (27.83)	TZP_ALL	74/210 (35.24)	1.266 [0.960, 1.671] 0.1006	1.411 [0.942, 2.114] 0.1006	0.074 [-0.013, 0.161] 0.1006	
>=30 to <35 kg/m2	60/261 (22.99)	TZP_ALL	116/265 (43.77)	1.904 [1.467, 2.471] <.0001	2.608 [1.789, 3.802] <.0001	0.208 [0.129, 0.286] <.0001	
>=35 kg/m2	62/217 (28.57)	TZP_ALL	106/241 (43.98)	1.539 [1.194, 1.985] 0.0007	1.963 [1.330, 2.897] 0.0007	0.154 [0.067, 0.241] 0.0007	
Baseline BMI Group 3							0.8826
<40 kg/m2	160/624 (25.64)	TZP_ALL	250/616 (40.58)	1.583 [1.343, 1.865] <.0001	1.981 [1.556, 2.521] <.0001	0.149 [0.098, 0.201] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5

9:39 21JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	26/84 (30.95)	TZP_ALL	46/100 (46.00)	1.486 [1.013, 2.181] 0.0485	1.900 [1.035, 3.487] 0.0485	0.150 [0.011, 0.289] 0.0485	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7470
<=8.5%	78/301 (25.91)	TZP_ALL	122/306 (39.87)	1.539 [1.216, 1.947] 0.0003	1.896 [1.343, 2.676] 0.0003	0.140 [0.066, 0.213] 0.0003	
>8.5%	108/407 (26.54)	TZP_ALL	174/410 (42.44)	1.599 [1.313, 1.948] <.0001	2.041 [1.520, 2.740] <.0001	0.159 [0.095, 0.223] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3038
No	30/102 (29.41)	TZP_ALL	46/119 (38.66)	1.314 [0.902, 1.915] 0.1583	1.512 [0.861, 2.657] 0.1583	0.092 [-0.032, 0.217] 0.1583	
Yes	156/606 (25.74)	TZP_ALL	250/597 (41.88)	1.627 [1.379, 1.918] <.0001	2.078 [1.628, 2.653] <.0001	0.161 [0.109, 0.214] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.6550

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

9:39 21JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	17/65 (26.15)	TZP_ALL	24/64 (37.50)	1.434 [0.855, 2.404] 0.1889	1.694 [0.800, 3.585] 0.1889	0.113 [-0.046, 0.273] 0.1889	
>=60 mL/min/1.73m2	169/643 (26.28)	TZP_ALL	272/652 (41.72)	1.587 [1.355, 1.859] <.0001	2.008 [1.588, 2.539] <.0001	0.154 [0.103, 0.205] <.0001	
Duration of Diabetes							0.6687
<=10 years	55/232 (23.71)	TZP_ALL	90/226 (39.82)	1.680 [1.268, 2.225] 0.0003	2.130 [1.423, 3.187] 0.0003	0.161 [0.077, 0.245] 0.0003	
>10 years	131/476 (27.52)	TZP_ALL	206/490 (42.04)	1.528 [1.277, 1.827] <.0001	1.910 [1.459, 2.501] <.0001	0.145 [0.086, 0.205] <.0001	
Geographic Region 2							0.8730
Europe	61/219 (27.85)	TZP_ALL	94/223 (42.15)	1.513 [1.164, 1.968] 0.0020	1.887 [1.268, 2.808] 0.0020	0.143 [0.055, 0.231] 0.0020	
Latin America	109/406 (26.85)	TZP_ALL	177/409 (43.28)	1.612 [1.326, 1.959] <.0001	2.079 [1.549, 2.789] <.0001	0.164 [0.100, 0.229] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

9:39 21JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	16/83 (19.28)	TZP_ALL	25/84 (29.76)	1.544 [0.891, 2.674] 0.1502	1.774 [0.865, 3.640] 0.1502	0.105 [-0.025, 0.234] 0.1502	
Insulin Optimization							0.4490
No (Group 1A)	33/128 (25.78)	TZP_ALL	45/124 (36.29)	1.408 [0.967, 2.049] 0.0777	1.640 [0.956, 2.812] 0.0777	0.105 [-0.009, 0.219] 0.0777	
Yes (Group 1B/2)	153/580 (26.38)	TZP_ALL	251/592 (42.40)	1.607 [1.362, 1.896] <.0001	2.054 [1.606, 2.628] <.0001	0.160 [0.107, 0.214] <.0001	
OECD Countries							0.0743
Non-OECD	118/437 (27.00)	TZP_ALL	205/445 (46.07)	1.706 [1.419, 2.051] <.0001	2.309 [1.742, 3.060] <.0001	0.191 [0.128, 0.253] <.0001	
OECD	68/271 (25.09)	TZP_ALL	91/271 (33.58)	1.338 [1.026, 1.745] 0.0378	1.509 [1.040, 2.191] 0.0378	0.085 [0.009, 0.161] 0.0378	
Pooled Age Group 1							0.5528



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	127/479 (26.51)	TZP_ALL	213/499 (42.69)	1.610 [1.344, 1.928] <.0001	2.064 [1.577, 2.703] <.0001	0.162 [0.103, 0.220] <.0001	
>=65 Years	59/229 (25.76)	TZP_ALL	83/217 (38.25)	1.485 [1.125, 1.959] 0.0060	1.785 [1.192, 2.671] 0.0060	0.125 [0.039, 0.211] 0.0060	
Sex							0.8008
Female	116/396 (29.29)	TZP_ALL	193/425 (45.41)	1.550 [1.288, 1.866] <.0001	2.008 [1.505, 2.680] <.0001	0.161 [0.096, 0.226] <.0001	
Male	70/312 (22.44)	TZP_ALL	103/291 (35.40)	1.578 [1.219, 2.042] 0.0006	1.894 [1.324, 2.711] 0.0006	0.130 [0.058, 0.201] 0.0006	

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_eq5d\_i10\_2arm\_sg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i10\_2arm\_sg.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=10 points from baseline to week 52

Page 1 of 1

13:30 06MAR2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDPM

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 10 points							
Overall	186/708 (26.27)	TZP_ALL	296/716 (41.34)	1.574 [1.353, 1.830] <.0001	1.978 [1.581, 2.474] <.0001	0.151 [0.102, 0.199] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6375
N	133/505 (26.34)	TZP_ALL	201/496 (40.52)	1.539 [1.284, 1.843] <.0001	1.906 [1.459, 2.489] <.0001	0.142 [0.084, 0.200] <.0001	
Y	53/203 (26.11)	TZP_ALL	95/220 (43.18)	1.654 [1.254, 2.181] 0.0002	2.151 [1.425, 3.246] 0.0002	0.171 [0.082, 0.260] 0.0002	

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_eq5d\_i10\_2arm\_sg\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i10\_2arm\_sg\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 15 points							
Overall	103/708 (14.55)	TZP_ALL	191/716 (26.68)	1.834 [1.478, 2.276] <.0001	2.137 [1.637, 2.790] <.0001	0.121 [0.080, 0.163] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.6105
<30 kg/m2	31/230 (13.48)	TZP_ALL	44/210 (20.95)	1.555 [1.022, 2.365] 0.0424	1.702 [1.028, 2.816] 0.0424	0.075 [0.004, 0.145] 0.0424	
>=30 to <35 kg/m2	35/261 (13.41)	TZP_ALL	69/265 (26.04)	1.942 [1.342, 2.808] 0.0003	2.273 [1.450, 3.563] 0.0003	0.126 [0.059, 0.193] 0.0003	
>=35 kg/m2	37/217 (17.05)	TZP_ALL	78/241 (32.37)	1.898 [1.344, 2.682] 0.0002	2.328 [1.492, 3.633] 0.0002	0.153 [0.076, 0.231] 0.0002	
Baseline BMI Group 3							0.6033
<40 kg/m2	86/624 (13.78)	TZP_ALL	152/616 (24.68)	1.790 [1.409, 2.276] <.0001	2.049 [1.530, 2.745] <.0001	0.109 [0.065, 0.152] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	17/84 (20.24)	TZP_ALL	39/100 (39.00)	1.927 [1.180, 3.146] 0.0064	2.520 [1.293, 4.909] 0.0064	0.188 [0.059, 0.316] 0.0064	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3159
<=8.5%	50/301 (16.61)	TZP_ALL	82/306 (26.80)	1.613 [1.179, 2.207] 0.0031	1.838 [1.238, 2.728] 0.0031	0.102 [0.037, 0.167] 0.0031	
>8.5%	53/407 (13.02)	TZP_ALL	109/410 (26.59)	2.042 [1.515, 2.751] <.0001	2.419 [1.683, 3.475] <.0001	0.136 [0.082, 0.189] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0797
No	20/102 (19.61)	TZP_ALL	28/119 (23.53)	1.200 [0.721, 1.997] 0.5161	1.262 [0.661, 2.409] 0.5161	0.039 [-0.069, 0.148] 0.5161	
Yes	83/606 (13.70)	TZP_ALL	163/597 (27.30)	1.993 [1.570, 2.531] <.0001	2.367 [1.765, 3.173] <.0001	0.136 [0.091, 0.181] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.5129

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

6:44 21JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	7/65 (10.77)	TZP_ALL	17/64 (26.56)	2.467 [1.098, 5.543] 0.0247	2.997 [1.147, 7.832] 0.0247	0.158 [0.026, 0.290] 0.0247	
>=60 mL/min/1.73m2	96/643 (14.93)	TZP_ALL	174/652 (26.69)	1.787 [1.429, 2.237] <.0001	2.074 [1.571, 2.738] <.0001	0.118 [0.074, 0.161] <.0001	
Duration of Diabetes							0.9298
<=10 years	33/232 (14.22)	TZP_ALL	60/226 (26.55)	1.866 [1.272, 2.738] 0.0011	2.180 [1.359, 3.495] 0.0011	0.123 [0.050, 0.196] 0.0011	
>10 years	70/476 (14.71)	TZP_ALL	131/490 (26.73)	1.818 [1.400, 2.361] <.0001	2.116 [1.532, 2.924] <.0001	0.120 [0.070, 0.171] <.0001	
Geographic Region 2							0.5916
Europe	36/219 (16.44)	TZP_ALL	61/223 (27.35)	1.664 [1.153, 2.403] 0.0059	1.914 [1.205, 3.041] 0.0059	0.109 [0.033, 0.186] 0.0059	
Latin America	61/406 (15.02)	TZP_ALL	112/409 (27.38)	1.823 [1.377, 2.412] <.0001	2.133 [1.505, 3.022] <.0001	0.124 [0.068, 0.179] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

6:44 21JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	6/83 (7.23)	TZP_ALL	18/84 (21.43)	2.964 [1.239, 7.095] 0.0140	3.500 [1.313, 9.332] 0.0140	0.142 [0.038, 0.246] 0.0140	
Insulin Optimization							0.2094
No (Group 1A)	21/128 (16.41)	TZP_ALL	28/124 (22.58)	1.376 [0.827, 2.290] 0.2653	1.486 [0.792, 2.788] 0.2653	0.062 [-0.036, 0.159] 0.2653	
Yes (Group 1B/2)	82/580 (14.14)	TZP_ALL	163/592 (27.53)	1.948 [1.533, 2.474] <.0001	2.308 [1.718, 3.100] <.0001	0.134 [0.088, 0.180] <.0001	
OECD Countries							0.2886
Non-OECD	64/437 (14.65)	TZP_ALL	129/445 (28.99)	1.979 [1.512, 2.590] <.0001	2.379 [1.702, 3.326] <.0001	0.143 [0.090, 0.197] <.0001	
OECD	39/271 (14.39)	TZP_ALL	62/271 (22.88)	1.590 [1.105, 2.287] 0.0150	1.765 [1.134, 2.746] 0.0150	0.085 [0.020, 0.150] 0.0150	
Pooled Age Group 1							0.4419

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	74/479 (15.45)	TZP_ALL	133/499 (26.65)	1.725 [1.337, 2.227] <.0001	1.989 [1.448, 2.732] <.0001	0.112 [0.062, 0.163] <.0001	
>=65 Years	29/229 (12.66)	TZP_ALL	58/217 (26.73)	2.111 [1.407, 3.165] 0.0002	2.516 [1.538, 4.115] 0.0002	0.141 [0.068, 0.214] 0.0002	
Sex							0.1141
Female	73/396 (18.43)	TZP_ALL	123/425 (28.94)	1.570 [1.216, 2.026] 0.0004	1.802 [1.296, 2.505] 0.0004	0.105 [0.047, 0.163] 0.0004	
Male	30/312 (9.62)	TZP_ALL	68/291 (23.37)	2.430 [1.631, 3.621] <.0001	2.866 [1.802, 4.559] <.0001	0.138 [0.079, 0.196] <.0001	

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_eq5d\_i15\_2arm\_sg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i15\_2arm\_sg.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS - improvements

Proportion of patients with increase in EQ-5D VAS of >=15 points from baseline to week 52

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD EQ5D VAS Increase in EQ-5D-VAS of >= 15 points							
Overall	103/708 (14.55)	TZP_ALL	191/716 (26.68)	1.834 [1.478, 2.276] <.0001	2.137 [1.637, 2.790] <.0001	0.121 [0.080, 0.163] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.9135
N	74/505 (14.65)	TZP_ALL	134/496 (27.02)	1.844 [1.428, 2.380] <.0001	2.156 [1.571, 2.958] <.0001	0.124 [0.074, 0.173] <.0001	
Y	29/203 (14.29)	TZP_ALL	57/220 (25.91)	1.814 [1.210, 2.717] 0.0036	2.098 [1.278, 3.444] 0.0036	0.116 [0.041, 0.192] 0.0036	

Abbreviations: EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval. Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF). Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_eq5d\_i15\_2arm\_sg\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_eq5d\_i15\_2arm\_sg\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-I.7.6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36**

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of >= 5 points							
Overall	135/708 (19.07)	TZP_ALL	206/716 (28.77)	1.509 [1.247, 1.826] <.0001	1.714 [1.338, 2.196] <.0001	0.097 [0.053, 0.141] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.9105
<30 kg/m2	42/230 (18.26)	TZP_ALL	55/210 (26.19)	1.434 [1.005, 2.046] 0.0505	1.588 [1.008, 2.502] 0.0505	0.079 [0.002, 0.157] 0.0505	
>=30 to <35 kg/m2	52/261 (19.92)	TZP_ALL	79/265 (29.81)	1.496 [1.102, 2.031] 0.0089	1.707 [1.142, 2.552] 0.0089	0.099 [0.026, 0.172] 0.0089	
>=35 kg/m2	41/217 (18.89)	TZP_ALL	72/241 (29.88)	1.581 [1.129, 2.214] 0.0068	1.829 [1.181, 2.833] 0.0068	0.110 [0.032, 0.188] 0.0068	
Baseline BMI Group 3							0.1616
<40 kg/m2	122/624 (19.55)	TZP_ALL	172/616 (27.92)	1.428 [1.165, 1.751] 0.0006	1.594 [1.223, 2.077] 0.0006	0.084 [0.037, 0.131] 0.0006	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	13/84 (15.48)	TZP_ALL	34/100 (34.00)	2.197 [1.243, 3.883] 0.0063	2.814 [1.367, 5.790] 0.0063	0.185 [0.064, 0.306] 0.0063	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3773
<=8.5%	55/301 (18.27)	TZP_ALL	93/306 (30.39)	1.663 [1.241, 2.229] 0.0006	1.953 [1.335, 2.857] 0.0006	0.121 [0.054, 0.189] 0.0006	
>8.5%	80/407 (19.66)	TZP_ALL	113/410 (27.56)	1.402 [1.090, 1.803] 0.0084	1.555 [1.122, 2.156] 0.0084	0.079 [0.021, 0.137] 0.0084	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5207
No	23/102 (22.55)	TZP_ALL	35/119 (29.41)	1.304 [0.828, 2.055] 0.2844	1.431 [0.778, 2.632] 0.2844	0.069 [-0.047, 0.184] 0.2844	
Yes	112/606 (18.48)	TZP_ALL	171/597 (28.64)	1.550 [1.257, 1.911] <.0001	1.770 [1.350, 2.322] <.0001	0.102 [0.054, 0.149] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.5087

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	8/65 (12.31)	TZP_ALL	16/64 (25.00)	2.031 [0.935, 4.411] 0.0736	2.375 [0.936, 6.029] 0.0736	0.127 [-0.006, 0.260] 0.0736	
>=60 mL/min/1.73m2	127/643 (19.75)	TZP_ALL	190/652 (29.14)	1.475 [1.212, 1.796] 0.0001	1.671 [1.292, 2.161] 0.0001	0.094 [0.047, 0.140] 0.0001	
Duration of Diabetes							0.8909
<=10 years	39/232 (16.81)	TZP_ALL	57/226 (25.22)	1.500 [1.043, 2.159] 0.0294	1.669 [1.057, 2.635] 0.0294	0.084 [0.010, 0.158] 0.0294	
>10 years	96/476 (20.17)	TZP_ALL	149/490 (30.41)	1.508 [1.206, 1.885] 0.0003	1.730 [1.287, 2.324] 0.0003	0.102 [0.048, 0.157] 0.0003	
Geographic Region 2							0.5725
Europe	36/219 (16.44)	TZP_ALL	60/223 (26.91)	1.637 [1.132, 2.367] 0.0081	1.871 [1.177, 2.976] 0.0081	0.105 [0.029, 0.181] 0.0081	
Latin America	85/406 (20.94)	TZP_ALL	130/409 (31.78)	1.518 [1.199, 1.923] 0.0005	1.760 [1.282, 2.416] 0.0005	0.108 [0.048, 0.169] 0.0005	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	14/83 (16.87)	TZP_ALL	16/84 (19.05)	1.129 [0.590, 2.163] 0.8407	1.160 [0.525, 2.559] 0.8407	0.022 [-0.095, 0.138] 0.8407	
Insulin Optimization							0.7437
No (Group 1A)	24/128 (18.75)	TZP_ALL	33/124 (26.61)	1.419 [0.892, 2.258] 0.1750	1.571 [0.866, 2.853] 0.1750	0.079 [-0.024, 0.182] 0.1750	
Yes (Group 1B/2)	111/580 (19.14)	TZP_ALL	173/592 (29.22)	1.527 [1.239, 1.882] <.0001	1.745 [1.329, 2.291] <.0001	0.101 [0.052, 0.150] <.0001	
OECD Countries							0.1958
Non-OECD	86/437 (19.68)	TZP_ALL	143/445 (32.13)	1.633 [1.294, 2.061] <.0001	1.933 [1.420, 2.631] <.0001	0.125 [0.067, 0.182] <.0001	
OECD	49/271 (18.08)	TZP_ALL	63/271 (23.25)	1.286 [0.921, 1.794] 0.1677	1.372 [0.903, 2.085] 0.1677	0.052 [-0.016, 0.120] 0.1677	
Pooled Age Group 1							0.4823

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	94/479 (19.62)	TZP_ALL	141/499 (28.26)	1.440 [1.145, 1.810] 0.0017	1.613 [1.197, 2.173] 0.0017	0.086 [0.033, 0.139] 0.0017	
>=65 Years	41/229 (17.90)	TZP_ALL	65/217 (29.95)	1.673 [1.186, 2.360] 0.0037	1.961 [1.256, 3.062] 0.0037	0.120 [0.042, 0.199] 0.0037	
Sex							0.8581
Female	84/396 (21.21)	TZP_ALL	135/425 (31.76)	1.497 [1.183, 1.895] 0.0007	1.729 [1.261, 2.371] 0.0007	0.106 [0.046, 0.165] 0.0007	
Male	51/312 (16.35)	TZP_ALL	71/291 (24.40)	1.493 [1.081, 2.060] 0.0150	1.652 [1.105, 2.469] 0.0150	0.081 [0.016, 0.145] 0.0150	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_2arm\_sg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_2arm\_sg.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form MCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:29 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of >= 5 points							
Overall	135/708 (19.07)	TZP_ALL	206/716 (28.77)	1.509 [1.247, 1.826] <.0001	1.714 [1.338, 2.196] <.0001	0.097 [0.053, 0.141] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6736
N	99/505 (19.60)	TZP_ALL	150/496 (30.24)	1.543 [1.236, 1.925] 0.0001	1.778 [1.328, 2.380] 0.0001	0.106 [0.053, 0.160] 0.0001	
Y	36/203 (17.73)	TZP_ALL	56/220 (25.45)	1.435 [0.989, 2.084] 0.0596	1.584 [0.989, 2.537] 0.0596	0.077 [-0.001, 0.155] 0.0596	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_2arm\_sg\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i05\_2arm\_sg\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of >= 9.6 points							
Overall	68/708 (9.60)	TZP_ALL	118/716 (16.48)	1.716 [1.297, 2.270] 0.0001	1.857 [1.351, 2.554] 0.0001	0.069 [0.034, 0.104] 0.0001	
Baseline BMI Group 2							0.9462
<30 kg/m2	21/230 (9.13)	TZP_ALL	32/210 (15.24)	1.669 [0.995, 2.801] 0.0568	1.789 [0.996, 3.214] 0.0568	0.061 [0.000, 0.122] 0.0568	
>=30 to <35 kg/m2	25/261 (9.58)	TZP_ALL	46/265 (17.36)	1.812 [1.149, 2.859] 0.0105	1.983 [1.178, 3.337] 0.0105	0.078 [0.020, 0.136] 0.0105	
>=35 kg/m2	22/217 (10.14)	TZP_ALL	40/241 (16.60)	1.637 [1.006, 2.664] 0.0550	1.764 [1.011, 3.077] 0.0550	0.065 [0.003, 0.126] 0.0550	
Baseline BMI Group 3							0.8044
<40 kg/m2	59/624 (9.46)	TZP_ALL	98/616 (15.91)	1.683 [1.243, 2.278] 0.0008	1.812 [1.284, 2.556] 0.0008	0.065 [0.028, 0.101] 0.0008	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
(full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
6:45 21JUN2023  
PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	9/84 (10.71)	TZP_ALL	20/100 (20.00)	1.867 [0.898, 3.878] 0.1051	2.083 [0.893, 4.862] 0.1051	0.093 [-0.010, 0.195] 0.1051	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7657
<=8.5%	29/301 (9.63)	TZP_ALL	53/306 (17.32)	1.798 [1.177, 2.747] 0.0062	1.965 [1.211, 3.188] 0.0062	0.077 [0.023, 0.131] 0.0062	
>8.5%	39/407 (9.58)	TZP_ALL	65/410 (15.85)	1.654 [1.140, 2.401] 0.0085	1.778 [1.164, 2.715] 0.0085	0.063 [0.017, 0.108] 0.0085	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.9073
No	12/102 (11.76)	TZP_ALL	23/119 (19.33)	1.643 [0.861, 3.134] 0.1419	1.797 [0.845, 3.823] 0.1419	0.076 [-0.019, 0.170] 0.1419	
Yes	56/606 (9.24)	TZP_ALL	95/597 (15.91)	1.722 [1.263, 2.348] 0.0005	1.859 [1.308, 2.642] 0.0005	0.067 [0.029, 0.104] 0.0005	
Baseline eGFR Group 1							0.1867



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	6/65 (9.23)	TZP_ALL	5/64 (7.81)	0.846 [0.272, 2.635] >.9999	0.833 [0.241, 2.881] >.9999	-0.014 [-0.110, 0.082] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	62/643 (9.64)	TZP_ALL	113/652 (17.33)	1.797 [1.345, 2.402] <.0001	1.965 [1.411, 2.736] <.0001	0.077 [0.040, 0.114] <.0001	
Duration of Diabetes							0.1693
<=10 years	24/232 (10.34)	TZP_ALL	30/226 (13.27)	1.283 [0.775, 2.125] 0.3852	1.327 [0.749, 2.348] 0.3852	0.029 [-0.030, 0.088] 0.3852	
>10 years	44/476 (9.24)	TZP_ALL	88/490 (17.96)	1.943 [1.384, 2.727] <.0001	2.149 [1.460, 3.163] <.0001	0.087 [0.044, 0.130] <.0001	
Geographic Region 2							0.3290
Europe	20/219 (9.13)	TZP_ALL	33/223 (14.80)	1.620 [0.960, 2.734] 0.0789	1.728 [0.958, 3.117] 0.0789	0.057 [-0.004, 0.117] 0.0789	
Latin America	42/406 (10.34)	TZP_ALL	80/409 (19.56)	1.891 [1.336, 2.676] 0.0003	2.107 [1.410, 3.151] 0.0003	0.092 [0.044, 0.141] 0.0003	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	6/83 (7.23)	TZP_ALL	5/84 (5.95)	0.823 [0.261, 2.594] 0.7659	0.812 [0.238, 2.772] 0.7659	-0.013 [-0.088, 0.062] 0.7659	
Insulin Optimization							0.5354
No (Group 1A)	13/128 (10.16)	TZP_ALL	18/124 (14.52)	1.429 [0.732, 2.791] 0.3399	1.502 [0.702, 3.214] 0.3399	0.044 [-0.038, 0.125] 0.3399	
Yes (Group 1B/2)	55/580 (9.48)	TZP_ALL	100/592 (16.89)	1.781 [1.309, 2.425] 0.0002	1.940 [1.365, 2.757] 0.0002	0.074 [0.036, 0.113] 0.0002	
OECD Countries							0.2569
Non-OECD	44/437 (10.07)	TZP_ALL	85/445 (19.10)	1.897 [1.351, 2.663] 0.0002	2.109 [1.426, 3.118] 0.0002	0.090 [0.044, 0.136] 0.0002	
OECD	24/271 (8.86)	TZP_ALL	33/271 (12.18)	1.375 [0.836, 2.263] 0.2625	1.427 [0.819, 2.486] 0.2625	0.033 [-0.018, 0.085] 0.2625	
Pooled Age Group 1							0.7003

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	49/479 (10.23)	TZP_ALL	84/499 (16.83)	1.646 [1.184, 2.287] 0.0028	1.776 [1.218, 2.590] 0.0028	0.066 [0.023, 0.109] 0.0028	
>=65 Years	19/229 (8.30)	TZP_ALL	34/217 (15.67)	1.888 [1.112, 3.208] 0.0190	2.053 [1.132, 3.724] 0.0190	0.074 [0.014, 0.134] 0.0190	
Sex							0.4830
Female	43/396 (10.86)	TZP_ALL	83/425 (19.53)	1.799 [1.278, 2.532] 0.0007	1.992 [1.339, 2.964] 0.0007	0.087 [0.038, 0.135] 0.0007	
Male	25/312 (8.01)	TZP_ALL	35/291 (12.03)	1.501 [0.922, 2.445] 0.1043	1.570 [0.914, 2.694] 0.1043	0.040 [-0.008, 0.088] 0.1043	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_2arm\_sg.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_2arm\_sg.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 MCS scores (norm-based) of >=9.6 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:30 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 MCS of >= 9.6 points							
Overall	68/708 (9.60)	TZP_ALL	118/716 (16.48)	1.716 [1.297, 2.270] 0.0001	1.857 [1.351, 2.554] 0.0001	0.069 [0.034, 0.104] 0.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.2952
N	49/505 (9.70)	TZP_ALL	90/496 (18.15)	1.870 [1.351, 2.589] 0.0001	2.063 [1.421, 2.995] 0.0001	0.084 [0.042, 0.127] 0.0001	
Y	19/203 (9.36)	TZP_ALL	28/220 (12.73)	1.360 [0.784, 2.358] 0.2831	1.412 [0.762, 2.617] 0.2831	0.034 [-0.026, 0.093] 0.2831	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; MCS = mental component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_2arm\_sg\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36mcs\_i9p6\_2arm\_sg\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 5 points							
Overall	117/708 (16.53)	TZP_ALL	181/716 (25.28)	1.530 [1.242, 1.883] <.0001	1.709 [1.317, 2.217] <.0001	0.088 [0.046, 0.130] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.1450
<30 kg/m2	40/230 (17.39)	TZP_ALL	41/210 (19.52)	1.123 [0.758, 1.664] 0.6227	1.152 [0.711, 1.867] 0.6227	0.021 [-0.051, 0.094] 0.6227	
>=30 to <35 kg/m2	37/261 (14.18)	TZP_ALL	71/265 (26.79)	1.890 [1.320, 2.706] 0.0004	2.216 [1.425, 3.445] 0.0004	0.126 [0.058, 0.194] 0.0004	
>=35 kg/m2	40/217 (18.43)	TZP_ALL	69/241 (28.63)	1.553 [1.102, 2.190] 0.0115	1.775 [1.140, 2.763] 0.0115	0.102 [0.025, 0.179] 0.0115	
Baseline BMI Group 3							0.5919
<40 kg/m2	100/624 (16.03)	TZP_ALL	147/616 (23.86)	1.489 [1.185, 1.871] 0.0006	1.642 [1.238, 2.180] 0.0006	0.078 [0.034, 0.123] 0.0006	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	17/84 (20.24)	TZP_ALL	34/100 (34.00)	1.680 [1.014, 2.783] 0.0472	2.030 [1.035, 3.984] 0.0472	0.138 [0.011, 0.264] 0.0472	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.1236
<=8.5%	46/301 (15.28)	TZP_ALL	86/306 (28.10)	1.839 [1.334, 2.534] 0.0002	2.167 [1.451, 3.236] 0.0002	0.128 [0.063, 0.193] 0.0002	
>8.5%	71/407 (17.44)	TZP_ALL	95/410 (23.17)	1.328 [1.009, 1.749] 0.0456	1.427 [1.012, 2.013] 0.0456	0.057 [0.002, 0.112] 0.0456	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0640
No	15/102 (14.71)	TZP_ALL	41/119 (34.45)	2.343 [1.380, 3.976] 0.0010	3.049 [1.567, 5.933] 0.0010	0.197 [0.088, 0.307] 0.0010	
Yes	102/606 (16.83)	TZP_ALL	140/597 (23.45)	1.393 [1.108, 1.751] 0.0050	1.514 [1.139, 2.013] 0.0050	0.066 [0.021, 0.111] 0.0050	
Baseline eGFR Group 1							0.9956

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	9/65 (13.85)	TZP_ALL	14/64 (21.88)	1.580 [0.737, 3.388] 0.2581	1.742 [0.694, 4.372] 0.2581	0.080 [-0.051, 0.212] 0.2581	
>=60 mL/min/1.73m2	108/643 (16.80)	TZP_ALL	167/652 (25.61)	1.525 [1.229, 1.893] 0.0001	1.706 [1.300, 2.238] 0.0001	0.088 [0.044, 0.132] 0.0001	
Duration of Diabetes							0.4611
<=10 years	39/232 (16.81)	TZP_ALL	52/226 (23.01)	1.369 [0.943, 1.987] 0.1023	1.479 [0.931, 2.350] 0.1023	0.062 [-0.011, 0.135] 0.1023	
>10 years	78/476 (16.39)	TZP_ALL	129/490 (26.33)	1.607 [1.250, 2.065] 0.0002	1.823 [1.330, 2.499] 0.0002	0.099 [0.048, 0.151] 0.0002	
Geographic Region 2							0.1577
Europe	41/219 (18.72)	TZP_ALL	61/223 (27.35)	1.461 [1.031, 2.072] 0.0326	1.635 [1.043, 2.562] 0.0326	0.086 [0.008, 0.164] 0.0326	
Latin America	62/406 (15.27)	TZP_ALL	108/409 (26.41)	1.729 [1.306, 2.289] <.0001	1.991 [1.405, 2.821] <.0001	0.111 [0.056, 0.167] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	14/83 (16.87)	TZP_ALL	12/84 (14.29)	0.847 [0.417, 1.721] 0.6750	0.821 [0.355, 1.900] 0.6750	-0.026 [-0.136, 0.084] 0.6750	
Insulin Optimization							0.8169
No (Group 1A)	16/128 (12.50)	TZP_ALL	23/124 (18.55)	1.484 [0.824, 2.672] 0.2234	1.594 [0.798, 3.186] 0.2234	0.060 [-0.029, 0.150] 0.2234	
Yes (Group 1B/2)	101/580 (17.41)	TZP_ALL	158/592 (26.69)	1.533 [1.228, 1.913] 0.0001	1.727 [1.303, 2.288] 0.0001	0.093 [0.046, 0.140] 0.0001	
OECD Countries							0.0587
Non-OECD	71/437 (16.25)	TZP_ALL	127/445 (28.54)	1.757 [1.356, 2.275] <.0001	2.059 [1.485, 2.855] <.0001	0.123 [0.069, 0.177] <.0001	
OECD	46/271 (16.97)	TZP_ALL	54/271 (19.93)	1.174 [0.823, 1.675] 0.4384	1.217 [0.788, 1.881] 0.4384	0.030 [-0.036, 0.095] 0.4384	
Pooled Age Group 1							0.8571



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	81/479 (16.91)	TZP_ALL	130/499 (26.05)	1.541 [1.203, 1.973] 0.0006	1.731 [1.268, 2.364] 0.0006	0.091 [0.040, 0.143] 0.0006	
>=65 Years	36/229 (15.72)	TZP_ALL	51/217 (23.50)	1.495 [1.018, 2.195] 0.0424	1.647 [1.025, 2.647] 0.0424	0.078 [0.004, 0.151] 0.0424	
Sex							0.6977
Female	75/396 (18.94)	TZP_ALL	117/425 (27.53)	1.454 [1.126, 1.877] 0.0039	1.626 [1.170, 2.260] 0.0039	0.086 [0.029, 0.143] 0.0039	
Male	42/312 (13.46)	TZP_ALL	64/291 (21.99)	1.634 [1.146, 2.330] 0.0073	1.812 [1.182, 2.779] 0.0073	0.085 [0.024, 0.146] 0.0073	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_2arm\_sg.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_2arm\_sg.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form PCS scores (norm-based) of >=5 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:34 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 5 points							
Overall	117/708 (16.53)	TZP_ALL	181/716 (25.28)	1.530 [1.242, 1.883] <.0001	1.709 [1.317, 2.217] <.0001	0.088 [0.046, 0.130] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.4881
N	82/505 (16.24)	TZP_ALL	129/496 (26.01)	1.602 [1.250, 2.052] 0.0002	1.813 [1.330, 2.472] 0.0002	0.098 [0.047, 0.148] 0.0002	
Y	35/203 (17.24)	TZP_ALL	52/220 (23.64)	1.371 [0.934, 2.012] 0.1179	1.486 [0.920, 2.398] 0.1179	0.064 [-0.013, 0.140] 0.1179	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_2arm\_sg\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i05\_2arm\_sg\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 9.7 points							
Overall	53/708 (7.49)	TZP_ALL	73/716 (10.20)	1.362 [0.971, 1.910] 0.0765	1.403 [0.969, 2.031] 0.0765	0.027 [-0.002, 0.057] 0.0765	
Baseline BMI Group 2							0.0556
<30 kg/m2	23/230 (10.00)	TZP_ALL	15/210 (7.14)	0.714 [0.383, 1.332] 0.3120	0.692 [0.351, 1.366] 0.3120	-0.029 [-0.081, 0.024] 0.3120	
>=30 to <35 kg/m2	14/261 (5.36)	TZP_ALL	25/265 (9.43)	1.759 [0.935, 3.307] 0.0954	1.838 [0.933, 3.620] 0.0954	0.041 [-0.004, 0.085] 0.0954	
>=35 kg/m2	16/217 (7.37)	TZP_ALL	33/241 (13.69)	1.857 [1.052, 3.278] 0.0338	1.993 [1.064, 3.734] 0.0338	0.063 [0.008, 0.119] 0.0338	
Baseline BMI Group 3							0.2561
<40 kg/m2	45/624 (7.21)	TZP_ALL	54/616 (8.77)	1.216 [0.832, 1.777] 0.3461	1.236 [0.819, 1.867] 0.3461	0.016 [-0.015, 0.046] 0.3461	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of  $\geq 9.7$  points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	8/84 (9.52)	TZP_ALL	19/100 (19.00)	1.995 [0.921, 4.324] 0.0939	2.228 [0.921, 5.391] 0.0939	0.095 [-0.004, 0.194] 0.0939	
Baseline HbA1c Group ( $\leq 8.5\%$ , $> 8.5\%$ )							0.7257
<=8.5%	20/301 (6.64)	TZP_ALL	30/306 (9.80)	1.475 [0.857, 2.539] 0.1843	1.527 [0.847, 2.754] 0.1843	0.032 [-0.012, 0.075] 0.1843	
>8.5%	33/407 (8.11)	TZP_ALL	43/410 (10.49)	1.293 [0.839, 1.993] 0.2786	1.328 [0.825, 2.137] 0.2786	0.024 [-0.016, 0.064] 0.2786	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.9378
No	7/102 (6.86)	TZP_ALL	11/119 (9.24)	1.347 [0.542, 3.346] 0.6250	1.382 [0.515, 3.709] 0.6250	0.024 [-0.048, 0.095] 0.6250	
Yes	46/606 (7.59)	TZP_ALL	62/597 (10.39)	1.368 [0.950, 1.969] 0.1063	1.411 [0.946, 2.103] 0.1063	0.028 [-0.004, 0.060] 0.1063	
Baseline eGFR Group 1							0.6826

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	4/65 (6.15)	TZP_ALL	7/64 (10.94)	1.777 [0.547, 5.778] 0.3642	1.873 [0.520, 6.739] 0.3642	0.048 [-0.048, 0.144] 0.3642	
>=60 mL/min/1.73m2	49/643 (7.62)	TZP_ALL	66/652 (10.12)	1.328 [0.933, 1.891] 0.1188	1.365 [0.927, 2.010] 0.1188	0.025 [-0.006, 0.056] 0.1188	
Duration of Diabetes							0.1448
<=10 years	19/232 (8.19)	TZP_ALL	17/226 (7.52)	0.918 [0.490, 1.721] 0.8629	0.912 [0.461, 1.803] 0.8629	-0.007 [-0.056, 0.043] 0.8629	
>10 years	34/476 (7.14)	TZP_ALL	56/490 (11.43)	1.600 [1.065, 2.404] 0.0265	1.677 [1.074, 2.621] 0.0265	0.043 [0.006, 0.079] 0.0265	
Geographic Region 2							0.1270
Europe	18/219 (8.22)	TZP_ALL	22/223 (9.87)	1.200 [0.662, 2.175] 0.6200	1.222 [0.636, 2.348] 0.6200	0.016 [-0.037, 0.070] 0.6200	
Latin America	27/406 (6.65)	TZP_ALL	47/409 (11.49)	1.728 [1.099, 2.718] 0.0201	1.822 [1.111, 2.989] 0.0201	0.048 [0.009, 0.088] 0.0201	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	8/83 (9.64)	TZP_ALL	4/84 (4.76)	0.494 [0.155, 1.578] 0.2475	0.469 [0.136, 1.621] 0.2475	-0.049 [-0.127, 0.029] 0.2475	
Insulin Optimization							0.0907
No (Group 1A)	11/128 (8.59)	TZP_ALL	7/124 (5.65)	0.657 [0.263, 1.640] 0.4652	0.636 [0.238, 1.698] 0.4652	-0.029 [-0.093, 0.034] 0.4652	
Yes (Group 1B/2)	42/580 (7.24)	TZP_ALL	66/592 (11.15)	1.540 [1.064, 2.228] 0.0259	1.607 [1.072, 2.410] 0.0259	0.039 [0.006, 0.072] 0.0259	
OECD Countries							0.3701
Non-OECD	33/437 (7.55)	TZP_ALL	51/445 (11.46)	1.518 [1.000, 2.304] 0.0515	1.585 [1.001, 2.509] 0.0515	0.039 [0.000, 0.078] 0.0515	
OECD	20/271 (7.38)	TZP_ALL	22/271 (8.12)	1.100 [0.615, 1.968] 0.8726	1.109 [0.590, 2.083] 0.8726	0.007 [-0.038, 0.052] 0.8726	
Pooled Age Group 1							0.3838

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	37/479 (7.72)	TZP_ALL	57/499 (11.42)	1.479 [0.997, 2.194] 0.0515	1.541 [0.998, 2.378] 0.0515	0.037 [0.000, 0.074] 0.0515	
>=65 Years	16/229 (6.99)	TZP_ALL	16/217 (7.37)	1.055 [0.541, 2.057] >.9999	1.060 [0.516, 2.175] >.9999	0.004 [-0.044, 0.052] >.9999	
Sex							0.3454
Female	36/396 (9.09)	TZP_ALL	46/425 (10.82)	1.191 [0.787, 1.801] 0.4177	1.214 [0.767, 1.921] 0.4177	0.017 [-0.024, 0.058] 0.4177	
Male	17/312 (5.45)	TZP_ALL	27/291 (9.28)	1.703 [0.948, 3.058] 0.0847	1.775 [0.946, 3.329] 0.0847	0.038 [-0.003, 0.080] 0.0847	

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1c = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_2arm\_sg.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_2arm\_sg.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with increase in SF-36v2 acute form  
 PCS scores (norm-based) of >=9.7 points from baseline to week 52  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (full analysis set, treatment regimen estimand: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:29 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a		
I8F-MC-GPHD SF-36 - improvements Increase in SF-36 PCS of >= 9.7 points							
Overall	53/708 (7.49)	TZP_ALL 73/716 (10.20)	1.362 [0.971, 1.910] 0.0765	1.403 [0.969, 2.031] 0.0765	0.027 [-0.002, 0.057] 0.0765		
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.3037
N	39/505 (7.72)	TZP_ALL 46/496 (9.27)	1.201 [0.798, 1.806] 0.4277	1.221 [0.782, 1.908] 0.4277	0.016 [-0.019, 0.050] 0.4277		
Y	14/203 (6.90)	TZP_ALL 27/220 (12.27)	1.780 [0.960, 3.297] 0.0709	1.889 [0.961, 3.713] 0.0709	0.054 [-0.002, 0.109] 0.0709		

Abbreviations: SF-36v2 = short form-36 health survey version 2; PCS = physical component summary; N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; HbA1C = hemoglobin A1c.

Estimates are obtained using an unadjusted model with last observation carried forward (LOCF).

Denominators include all subjects in each treatment group, including those who have not filled out the questionnaire either at baseline or at week 52. Please refer to return rates table for missing questionnaire information.

\*a - RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived by unadjusted model.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_2arm\_sg\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_sf36pcs\_i9p7\_2arm\_sg\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-I.7.7: Jegliche unerwünschte Ereignisse**

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:34 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs ADVERSE EVENTS							
Overall	394/708 (55.65)	TZP_ALL	515/717 (71.83)	1.291 [1.191, 1.398] <.0001	2.032 [1.630, 2.532] <.0001	0.162 [0.113, 0.211] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.7857
<30 kg/m2	136/230 (59.13)	TZP_ALL	162/210 (77.14)	1.305 [1.145, 1.486] <.0001	2.333 [1.539, 3.535] <.0001	0.180 [0.095, 0.265] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	142/261 (54.41)	TZP_ALL	186/265 (70.19)	1.290 [1.126, 1.478] 0.0002	1.973 [1.378, 2.824] 0.0002	0.158 [0.076, 0.240] 0.0002	
>=35 kg/m2	116/217 (53.46)	TZP_ALL	167/242 (69.01)	1.291 [1.111, 1.500] 0.0008	1.939 [1.324, 2.839] 0.0008	0.156 [0.067, 0.244] 0.0008	
Baseline BMI Group 3							0.2334
<40 kg/m2	345/624 (55.29)	TZP_ALL	448/617 (72.61)	1.313 [1.206, 1.431] <.0001	2.144 [1.691, 2.717] <.0001	0.173 [0.121, 0.226] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:34 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	49/84 (58.33)	TZP_ALL	67/100 (67.00)	1.149 [0.915, 1.441] 0.2832	1.450 [0.795, 2.647] 0.2832	0.087 [-0.053, 0.227] 0.2832	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9404
<=8.5%	167/301 (55.48)	TZP_ALL	220/306 (71.90)	1.296 [1.146, 1.466] <.0001	2.053 [1.465, 2.876] <.0001	0.164 [0.089, 0.240] <.0001	
>8.5%	227/407 (55.77)	TZP_ALL	295/411 (71.78)	1.287 [1.158, 1.430] <.0001	2.017 [1.508, 2.696] <.0001	0.160 [0.095, 0.225] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0797
No	53/102 (51.96)	TZP_ALL	93/119 (78.15)	1.504 [1.220, 1.854] <.0001	3.307 [1.846, 5.924] <.0001	0.262 [0.140, 0.384] <.0001	
Yes	341/606 (56.27)	TZP_ALL	422/598 (70.57)	1.254 [1.149, 1.368] <.0001	1.863 [1.469, 2.364] <.0001	0.143 [0.089, 0.197] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.9472

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:34 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	36/65 (55.38)	TZP_ALL	47/65 (72.31)	1.306 [1.002, 1.702] 0.0674	2.103 [1.013, 4.369] 0.0674	0.169 [0.007, 0.332] 0.0674	
>=60 mL/min/1.73m2	358/643 (55.68)	TZP_ALL	468/652 (71.78)	1.289 [1.185, 1.402] <.0001	2.025 [1.607, 2.551] <.0001	0.161 [0.109, 0.213] <.0001	
Duration of Diabetes							0.4213
<=10 years	122/232 (52.59)	TZP_ALL	151/227 (66.52)	1.265 [1.085, 1.474] 0.0032	1.791 [1.228, 2.613] 0.0032	0.139 [0.050, 0.228] 0.0032	
>10 years	272/476 (57.14)	TZP_ALL	364/490 (74.29)	1.300 [1.184, 1.428] <.0001	2.167 [1.651, 2.844] <.0001	0.171 [0.112, 0.230] <.0001	
Geographic Region 2							0.0609
Europe	115/219 (52.51)	TZP_ALL	137/224 (61.16)	1.165 [0.989, 1.372] 0.0691	1.424 [0.976, 2.077] 0.0691	0.086 [-0.005, 0.178] 0.0691	
Latin America	229/406 (56.40)	TZP_ALL	314/409 (76.77)	1.361 [1.231, 1.505] <.0001	2.555 [1.889, 3.455] <.0001	0.204 [0.140, 0.267] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:34 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	50/83 (60.24)	TZP_ALL	64/84 (76.19)	1.265 [1.023, 1.563] 0.0313	2.112 [1.084, 4.116] 0.0313	0.159 [0.020, 0.299] 0.0313	
Insulin Optimization							0.3378
No (Group 1A)	60/128 (46.88)	TZP_ALL	86/124 (69.35)	1.480 [1.189, 1.841] 0.0003	2.565 [1.531, 4.297] 0.0003	0.225 [0.106, 0.343] 0.0003	
Yes (Group 1B/2)	334/580 (57.59)	TZP_ALL	429/593 (72.34)	1.256 [1.153, 1.369] <.0001	1.927 [1.510, 2.459] <.0001	0.148 [0.094, 0.202] <.0001	
OECD Countries							0.0286
Non-OECD	230/437 (52.63)	TZP_ALL	326/445 (73.26)	1.392 [1.253, 1.546] <.0001	2.466 [1.860, 3.268] <.0001	0.206 [0.144, 0.269] <.0001	
OECD	164/271 (60.52)	TZP_ALL	189/272 (69.49)	1.148 [1.014, 1.300] 0.0310	1.486 [1.042, 2.119] 0.0310	0.090 [0.010, 0.170] 0.0310	
Pooled Age Group 1							0.3671

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:34 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	277/479 (57.83)	TZP_ALL	360/499 (72.14)	1.248 [1.136, 1.370] <.0001	1.889 [1.446, 2.466] <.0001	0.143 [0.084, 0.202] <.0001	
>=65 Years	117/229 (51.09)	TZP_ALL	155/218 (71.10)	1.392 [1.195, 1.621] <.0001	2.355 [1.593, 3.482] <.0001	0.200 [0.112, 0.288] <.0001	
Sex							0.6527
Female	227/396 (57.32)	TZP_ALL	315/426 (73.94)	1.290 [1.165, 1.428] <.0001	2.113 [1.575, 2.835] <.0001	0.166 [0.102, 0.230] <.0001	
Male	167/312 (53.53)	TZP_ALL	200/291 (68.73)	1.284 [1.128, 1.461] 0.0002	1.908 [1.368, 2.662] 0.0002	0.152 [0.075, 0.229] 0.0002	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_teae\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_teae\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with any TEAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:50 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs ADVERSE EVENTS							
Overall	394/708 (55.65)	TZP_ALL	515/717 (71.83)	1.291 [1.191, 1.398] <.0001	2.032 [1.630, 2.532] <.0001	0.162 [0.113, 0.211] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.3210
N	277/505 (54.85)	TZP_ALL	361/497 (72.64)	1.324 [1.203, 1.457] <.0001	2.185 [1.678, 2.844] <.0001	0.178 [0.119, 0.236] <.0001	
Y	117/203 (57.64)	TZP_ALL	154/220 (70.00)	1.215 [1.049, 1.406] 0.0085	1.715 [1.149, 2.561] 0.0085	0.124 [0.033, 0.215] 0.0085	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_teae\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_teae\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity SEVERE							
Overall	71/708 (10.03)	TZP_ALL	67/717 (9.34)	0.932 [0.678, 1.280] 0.7203	0.925 [0.651, 1.314] 0.7203	-0.007 [-0.038, 0.024] 0.7203	
Baseline BMI Group 2							0.1783
<30 kg/m2	28/230 (12.17)	TZP_ALL	27/210 (12.86)	1.056 [0.644, 1.732] 0.8857	1.064 [0.605, 1.873] 0.8857	0.007 [-0.055, 0.069] 0.8857	
>=30 to <35 kg/m2	23/261 (8.81)	TZP_ALL	28/265 (10.57)	1.199 [0.710, 2.026] 0.5566	1.223 [0.684, 2.184] 0.5566	0.018 [-0.033, 0.068] 0.5566	
>=35 kg/m2	20/217 (9.22)	TZP_ALL	12/242 (4.96)	0.538 [0.269, 1.075] 0.0976	0.514 [0.245, 1.078] 0.0976	-0.043 [-0.090, 0.005] 0.0976	
Baseline BMI Group 3							0.1125
<40 kg/m2	61/624 (9.78)	TZP_ALL	62/617 (10.05)	1.028 [0.735, 1.438] 0.9244	1.031 [0.710, 1.496] 0.9244	0.003 [-0.031, 0.036] 0.9244	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	10/84 (11.90)	TZP_ALL	5/100 (5.00)	0.420 [0.149, 1.181] 0.1080	0.389 [0.128, 1.189] 0.1080	-0.069 [-0.150, 0.012] 0.1080	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3111
<=8.5%	29/301 (9.63)	TZP_ALL	33/306 (10.78)	1.119 [0.698, 1.796] 0.6886	1.134 [0.670, 1.919] 0.6886	0.011 [-0.037, 0.060] 0.6886	
>8.5%	42/407 (10.32)	TZP_ALL	34/411 (8.27)	0.802 [0.521, 1.233] 0.3367	0.784 [0.488, 1.260] 0.3367	-0.020 [-0.060, 0.019] 0.3367	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.2353
No	14/102 (13.73)	TZP_ALL	21/119 (17.65)	1.286 [0.690, 2.396] 0.4643	1.347 [0.646, 2.809] 0.4643	0.039 [-0.056, 0.135] 0.4643	
Yes	57/606 (9.41)	TZP_ALL	46/598 (7.69)	0.818 [0.564, 1.186] 0.3040	0.803 [0.535, 1.205] 0.3040	-0.017 [-0.049, 0.014] 0.3040	
Baseline eGFR Group 1							0.7532



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	12/65 (18.46)	TZP_ALL	10/65 (15.38)	0.833 [0.388, 1.792] 0.8155	0.803 [0.320, 2.015] 0.8155	-0.031 [-0.160, 0.098] 0.8155	
>=60 mL/min/1.73m2	59/643 (9.18)	TZP_ALL	57/652 (8.74)	0.953 [0.673, 1.348] 0.8458	0.948 [0.647, 1.389] 0.8458	-0.004 [-0.035, 0.027] 0.8458	
Duration of Diabetes							0.5101
<=10 years	20/232 (8.62)	TZP_ALL	15/227 (6.61)	0.767 [0.403, 1.459] 0.4832	0.750 [0.374, 1.504] 0.4832	-0.020 [-0.069, 0.028] 0.4832	
>10 years	51/476 (10.71)	TZP_ALL	52/490 (10.61)	0.990 [0.688, 1.427] >.9999	0.989 [0.657, 1.489] >.9999	-0.001 [-0.040, 0.038] >.9999	
Geographic Region 2							0.1014
Europe	19/219 (8.68)	TZP_ALL	11/224 (4.91)	0.566 [0.276, 1.161] 0.1322	0.544 [0.252, 1.171] 0.1322	-0.038 [-0.084, 0.009] 0.1322	
Latin America	40/406 (9.85)	TZP_ALL	49/409 (11.98)	1.216 [0.820, 1.804] 0.3693	1.245 [0.800, 1.938] 0.3693	0.021 [-0.022, 0.064] 0.3693	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	12/83 (14.46)	TZP_ALL	7/84 (8.33)	0.576 [0.239, 1.392] 0.2331	0.538 [0.201, 1.442] 0.2331	-0.061 [-0.157, 0.035] 0.2331	
Insulin Optimization							0.3264
No (Group 1A)	11/128 (8.59)	TZP_ALL	14/124 (11.29)	1.314 [0.621, 2.782] 0.5311	1.354 [0.589, 3.109] 0.5311	0.027 [-0.047, 0.101] 0.5311	
Yes (Group 1B/2)	60/580 (10.34)	TZP_ALL	53/593 (8.94)	0.864 [0.608, 1.228] 0.4299	0.851 [0.577, 1.255] 0.4299	-0.014 [-0.048, 0.020] 0.4299	
OECD Countries							0.9795
Non-OECD	42/437 (9.61)	TZP_ALL	40/445 (8.99)	0.935 [0.619, 1.413] 0.8168	0.929 [0.590, 1.464] 0.8168	-0.006 [-0.045, 0.032] 0.8168	
OECD	29/271 (10.70)	TZP_ALL	27/272 (9.93)	0.928 [0.565, 1.524] 0.7797	0.920 [0.529, 1.599] 0.7797	-0.008 [-0.059, 0.043] 0.7797	
Pooled Age Group 1							0.0206

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	34/479 (7.10)	TZP_ALL	46/499 (9.22)	1.299 [0.849, 1.987] 0.2444	1.329 [0.837, 2.110] 0.2444	0.021 [-0.013, 0.055] 0.2444	
>=65 Years	37/229 (16.16)	TZP_ALL	21/218 (9.63)	0.596 [0.361, 0.985] 0.0484	0.553 [0.312, 0.979] 0.0484	-0.065 [-0.127, -0.004] 0.0484	
Sex							0.9945
Female	41/396 (10.35)	TZP_ALL	41/426 (9.62)	0.930 [0.616, 1.402] 0.7287	0.922 [0.584, 1.455] 0.7287	-0.007 [-0.048, 0.034] 0.7287	
Male	30/312 (9.62)	TZP_ALL	26/291 (8.93)	0.929 [0.563, 1.532] 0.7811	0.922 [0.531, 1.601] 0.7811	-0.007 [-0.053, 0.039] 0.7811	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sev\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sev\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs - Proportion of patients with severe AE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:55 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs - By Severity SEVERE							
Overall	71/708 (10.03)	TZP_ALL	67/717 (9.34)	0.932 [0.678, 1.280] 0.7203	0.925 [0.651, 1.314] 0.7203	-0.007 [-0.038, 0.024] 0.7203	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0030
N	45/505 (8.91)	TZP_ALL	56/497 (11.27)	1.264 [0.871, 1.835] 0.2484	1.298 [0.858, 1.963] 0.2484	0.024 [-0.014, 0.061] 0.2484	
Y	26/203 (12.81)	TZP_ALL	11/220 (5.00)	0.390 [0.198, 0.770] 0.0055	0.358 [0.172, 0.746] 0.0055	-0.078 [-0.132, -0.024] 0.0055	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sev\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sev\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:36 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAE ADVERSE EVENTS							
Overall	77/708 (10.88)	TZP_ALL	44/717 (6.14)	0.564 [0.395, 0.805] 0.0016	0.536 [0.364, 0.788] 0.0016	-0.047 [-0.076, -0.019] 0.0016	
Baseline BMI Group 2							0.2734
<30 kg/m2	34/230 (14.78)	TZP_ALL	12/210 (5.71)	0.387 [0.206, 0.726] 0.0027	0.349 [0.176, 0.695] 0.0027	-0.091 [-0.146, -0.035] 0.0027	
>=30 to <35 kg/m2	23/261 (8.81)	TZP_ALL	18/265 (6.79)	0.771 [0.426, 1.394] 0.4192	0.754 [0.397, 1.433] 0.4192	-0.020 [-0.066, 0.026] 0.4192	
>=35 kg/m2	20/217 (9.22)	TZP_ALL	14/242 (5.79)	0.628 [0.325, 1.212] 0.2111	0.605 [0.298, 1.229] 0.2111	-0.034 [-0.083, 0.014] 0.2111	
Baseline BMI Group 3							0.8360
<40 kg/m2	67/624 (10.74)	TZP_ALL	38/617 (6.16)	0.574 [0.391, 0.841] 0.0042	0.546 [0.360, 0.826] 0.0042	-0.046 [-0.077, -0.015] 0.0042	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:36 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	10/84 (11.90)	TZP_ALL	6/100 (6.00)	0.504 [0.191, 1.329] 0.1929	0.472 [0.164, 1.359] 0.1929	-0.059 [-0.142, 0.024] 0.1929	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0770
<=8.5%	31/301 (10.30)	TZP_ALL	25/306 (8.17)	0.793 [0.480, 1.311] 0.4015	0.775 [0.446, 1.347] 0.4015	-0.021 [-0.067, 0.025] 0.4015	
>8.5%	46/407 (11.30)	TZP_ALL	19/411 (4.62)	0.409 [0.244, 0.686] 0.0004	0.380 [0.219, 0.661] 0.0004	-0.067 [-0.104, -0.030] 0.0004	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3884
No	19/102 (18.63)	TZP_ALL	16/119 (13.45)	0.722 [0.392, 1.329] 0.3562	0.679 [0.329, 1.401] 0.3562	-0.052 [-0.149, 0.045] 0.3562	
Yes	58/606 (9.57)	TZP_ALL	28/598 (4.68)	0.489 [0.316, 0.757] 0.0011	0.464 [0.291, 0.740] 0.0011	-0.049 [-0.078, -0.020] 0.0011	
Baseline eGFR Group 1							0.2355

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:36 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	11/65 (16.92)	TZP_ALL	10/65 (15.38)	0.909 [0.415, 1.992] >.9999	0.893 [0.350, 2.274] >.9999	-0.015 [-0.142, 0.111] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	66/643 (10.26)	TZP_ALL	34/652 (5.21)	0.508 [0.341, 0.757] 0.0008	0.481 [0.313, 0.739] 0.0008	-0.050 [-0.080, -0.021] 0.0008	
Duration of Diabetes							0.5384
<=10 years	20/232 (8.62)	TZP_ALL	13/227 (5.73)	0.664 [0.339, 1.303] 0.2792	0.644 [0.312, 1.328] 0.2792	-0.029 [-0.076, 0.018] 0.2792	
>10 years	57/476 (11.97)	TZP_ALL	31/490 (6.33)	0.528 [0.348, 0.803] 0.0025	0.496 [0.314, 0.784] 0.0025	-0.056 [-0.093, -0.020] 0.0025	
Geographic Region 2							0.5267
Europe	23/219 (10.50)	TZP_ALL	13/224 (5.80)	0.553 [0.287, 1.063] 0.0825	0.525 [0.259, 1.065] 0.0825	-0.047 [-0.098, 0.004] 0.0825	
Latin America	44/406 (10.84)	TZP_ALL	22/409 (5.38)	0.496 [0.303, 0.813] 0.0046	0.468 [0.275, 0.796] 0.0046	-0.055 [-0.092, -0.017] 0.0046	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:36 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	10/83 (12.05)	TZP_ALL	9/84 (10.71)	0.889 [0.381, 2.076] 0.8123	0.876 [0.337, 2.280] 0.8123	-0.013 [-0.110, 0.083] 0.8123	
Insulin Optimization							0.0648
No (Group 1A)	10/128 (7.81)	TZP_ALL	11/124 (8.87)	1.135 [0.500, 2.578] 0.8222	1.149 [0.470, 2.809] 0.8222	0.011 [-0.058, 0.079] 0.8222	
Yes (Group 1B/2)	67/580 (11.55)	TZP_ALL	33/593 (5.56)	0.482 [0.323, 0.719] 0.0002	0.451 [0.292, 0.696] 0.0002	-0.060 [-0.092, -0.028] 0.0002	
OECD Countries							0.2174
Non-OECD	47/437 (10.76)	TZP_ALL	22/445 (4.94)	0.460 [0.282, 0.749] 0.0016	0.432 [0.255, 0.729] 0.0016	-0.058 [-0.093, -0.023] 0.0016	
OECD	30/271 (11.07)	TZP_ALL	22/272 (8.09)	0.731 [0.433, 1.234] 0.2472	0.707 [0.397, 1.260] 0.2472	-0.030 [-0.079, 0.020] 0.2472	
Pooled Age Group 1							0.5608



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:36 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	37/479 (7.72)	TZP_ALL	24/499 (4.81)	0.623 [0.378, 1.025] 0.0646	0.604 [0.355, 1.025] 0.0646	-0.029 [-0.060, 0.001] 0.0646	
>=65 Years	40/229 (17.47)	TZP_ALL	20/218 (9.17)	0.525 [0.317, 0.869] 0.0122	0.477 [0.269, 0.846] 0.0122	-0.083 [-0.145, -0.021] 0.0122	
Sex							0.0819
Female	43/396 (10.86)	TZP_ALL	19/426 (4.46)	0.411 [0.244, 0.692] 0.0005	0.383 [0.219, 0.670] 0.0005	-0.064 [-0.100, -0.028] 0.0005	
Male	34/312 (10.90)	TZP_ALL	25/291 (8.59)	0.788 [0.482, 1.288] 0.4108	0.768 [0.446, 1.323] 0.4108	-0.023 [-0.070, 0.024] 0.4108	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sae\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sae\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs - Proportion of patients with any SAE  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:51 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAE ADVERSE EVENTS							
Overall	77/708 (10.88)	TZP_ALL	44/717 (6.14)	0.564 [0.395, 0.805] 0.0016	0.536 [0.364, 0.788] 0.0016	-0.047 [-0.076, -0.019] 0.0016	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.1764
N	47/505 (9.31)	TZP_ALL	31/497 (6.24)	0.670 [0.433, 1.037] 0.0772	0.648 [0.405, 1.039] 0.0772	-0.031 [-0.064, 0.002] 0.0772	
Y	30/203 (14.78)	TZP_ALL	13/220 (5.91)	0.400 [0.215, 0.745] 0.0034	0.362 [0.183, 0.716] 0.0034	-0.089 [-0.147, -0.031] 0.0034	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_sae\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_sae\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization

Page 1 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

6:35 22JUN2023

(safety analysis set: overall and by subgroups)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			
Parameter group	Patients with events		Patients with events	RR	OR	RD	Interaction
Endpoint	n/N (%)		n/N (%)	[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]	p-value*b
Subgroup				p-value*a	p-value*a	p-value*a	
I8F-MC-GPHD							
AEs leading to hospitalization							
ADVERSE EVENTS							
Overall	52/708 (7.34)	TZP_ALL	42/717 (5.86)	0.798 [0.538, 1.182] 0.2863	0.785 [0.515, 1.195] 0.2863	-0.015 [-0.041, 0.011] 0.2863	
Baseline BMI Group 2							0.3957
<30 kg/m2	18/230 (7.83)	TZP_ALL	9/210 (4.29)	0.548 [0.252, 1.192] 0.1634	0.527 [0.232, 1.201] 0.1634	-0.035 [-0.080, 0.009] 0.1634	
>=30 to <35 kg/m2	17/261 (6.51)	TZP_ALL	19/265 (7.17)	1.101 [0.585, 2.070] 0.8633	1.109 [0.563, 2.184] 0.8633	0.007 [-0.037, 0.050] 0.8633	
>=35 kg/m2	17/217 (7.83)	TZP_ALL	14/242 (5.79)	0.738 [0.373, 1.462] 0.4573	0.722 [0.347, 1.503] 0.4573	-0.020 [-0.067, 0.026] 0.4573	
Baseline BMI Group 3							0.8457
<40 kg/m2	45/624 (7.21)	TZP_ALL	36/617 (5.83)	0.809 [0.530, 1.236] 0.3586	0.797 [0.507, 1.254] 0.3586	-0.014 [-0.041, 0.014] 0.3586	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	7/84 (8.33)	TZP_ALL	6/100 (6.00)	0.720 [0.252, 2.060] 0.5751	0.702 [0.227, 2.176] 0.5751	-0.023 [-0.099, 0.052] 0.5751	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.1745
<=8.5%	20/301 (6.64)	TZP_ALL	22/306 (7.19)	1.082 [0.603, 1.941] 0.8733	1.088 [0.581, 2.039] 0.8733	0.005 [-0.035, 0.046] 0.8733	
>8.5%	32/407 (7.86)	TZP_ALL	20/411 (4.87)	0.619 [0.360, 1.064] 0.0864	0.599 [0.337, 1.067] 0.0864	-0.030 [-0.063, 0.003] 0.0864	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5951
No	15/102 (14.71)	TZP_ALL	16/119 (13.45)	0.914 [0.476, 1.756] 0.8471	0.901 [0.421, 1.927] 0.8471	-0.013 [-0.105, 0.079] 0.8471	
Yes	37/606 (6.11)	TZP_ALL	26/598 (4.35)	0.712 [0.437, 1.161] 0.1959	0.699 [0.418, 1.170] 0.1959	-0.018 [-0.043, 0.008] 0.1959	
Baseline eGFR Group 1							0.4047

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	10/65 (15.38)	TZP_ALL	11/65 (16.92)	1.100 [0.502, 2.410] >.9999	1.120 [0.440, 2.854] >.9999	0.015 [-0.111, 0.142] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	42/643 (6.53)	TZP_ALL	31/652 (4.75)	0.728 [0.464, 1.143] 0.1855	0.714 [0.443, 1.151] 0.1855	-0.018 [-0.043, 0.007] 0.1855	
Duration of Diabetes							0.4444
<=10 years	18/232 (7.76)	TZP_ALL	11/227 (4.85)	0.625 [0.302, 1.293] 0.2502	0.605 [0.279, 1.312] 0.2502	-0.029 [-0.073, 0.015] 0.2502	
>10 years	34/476 (7.14)	TZP_ALL	31/490 (6.33)	0.886 [0.554, 1.417] 0.7003	0.878 [0.530, 1.453] 0.7003	-0.008 [-0.040, 0.023] 0.7003	
Geographic Region 2							0.7175
Europe	20/219 (9.13)	TZP_ALL	14/224 (6.25)	0.684 [0.355, 1.320] 0.2869	0.663 [0.326, 1.349] 0.2869	-0.029 [-0.078, 0.021] 0.2869	
Latin America	26/406 (6.40)	TZP_ALL	21/409 (5.13)	0.802 [0.459, 1.401] 0.4562	0.791 [0.438, 1.430] 0.4562	-0.013 [-0.045, 0.019] 0.4562	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	6/83 (7.23)	TZP_ALL	7/84 (8.33)	1.153 [0.404, 3.286] >.9999	1.167 [0.375, 3.631] >.9999	0.011 [-0.070, 0.092] >.9999	
Insulin Optimization							0.0936
No (Group 1A)	6/128 (4.69)	TZP_ALL	10/124 (8.06)	1.720 [0.645, 4.591] 0.3101	1.784 [0.628, 5.066] 0.3101	0.034 [-0.027, 0.094] 0.3101	
Yes (Group 1B/2)	46/580 (7.93)	TZP_ALL	32/593 (5.40)	0.680 [0.440, 1.053] 0.1003	0.662 [0.415, 1.056] 0.1003	-0.025 [-0.054, 0.003] 0.1003	
OECD Countries							0.5793
Non-OECD	30/437 (6.86)	TZP_ALL	22/445 (4.94)	0.720 [0.422, 1.228] 0.2539	0.706 [0.400, 1.244] 0.2539	-0.019 [-0.050, 0.012] 0.2539	
OECD	22/271 (8.12)	TZP_ALL	20/272 (7.35)	0.906 [0.506, 1.620] 0.7510	0.898 [0.478, 1.687] 0.7510	-0.008 [-0.053, 0.037] 0.7510	
Pooled Age Group 1							0.5104

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	24/479 (5.01)	TZP_ALL	23/499 (4.61)	0.920 [0.527, 1.607] 0.8813	0.916 [0.510, 1.646] 0.8813	-0.004 [-0.031, 0.023] 0.8813	
>=65 Years	28/229 (12.23)	TZP_ALL	19/218 (8.72)	0.713 [0.410, 1.238] 0.2803	0.685 [0.371, 1.267] 0.2803	-0.035 [-0.092, 0.021] 0.2803	
Sex							0.2585
Female	24/396 (6.06)	TZP_ALL	16/426 (3.76)	0.620 [0.334, 1.149] 0.1449	0.605 [0.316, 1.156] 0.1449	-0.023 [-0.053, 0.007] 0.1449	
Male	28/312 (8.97)	TZP_ALL	26/291 (8.93)	0.996 [0.598, 1.657] >.9999	0.995 [0.569, 1.741] >.9999	0.000 [-0.046, 0.045] >.9999	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_hosp\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_hosp\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

AEs leading to hospitalization - Proportion of patients with AE leading to hospitalization  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:54 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD AEs leading to hospitalization ADVERSE EVENTS							
Overall	52/708 (7.34)	TZP_ALL	42/717 (5.86)	0.798 [0.538, 1.182] 0.2863	0.785 [0.515, 1.195] 0.2863	-0.015 [-0.041, 0.011] 0.2863	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.2443
N	35/505 (6.93)	TZP_ALL	32/497 (6.44)	0.929 [0.585, 1.476] 0.8010	0.924 [0.563, 1.518] 0.8010	-0.005 [-0.036, 0.026] 0.8010	
Y	17/203 (8.37)	TZP_ALL	10/220 (4.55)	0.543 [0.254, 1.158] 0.1157	0.521 [0.233, 1.166] 0.1157	-0.038 [-0.085, 0.009] 0.1157	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.  
 For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.  
 \*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.  
 \*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.  
 Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_hosp\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_hosp\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			
Parameter group	Patients with events		Patients with events	RR	OR	RD	Interaction
Endpoint	n/N (%)		n/N (%)	[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]	p-value*b
Subgroup				p-value*a	p-value*a	p-value*a	
I8F-MC-GPHD							
Discontinuation of study drug due to AEs							
ADVERSE EVENTS							
Overall	17/708 (2.40)	TZP_ALL	43/717 (6.00)	2.498 [1.438, 4.337] 0.0008	2.593 [1.464, 4.592] 0.0008	0.036 [0.015, 0.057] 0.0008	
Baseline BMI Group 2							0.5609
<30 kg/m2	8/230 (3.48)	TZP_ALL	19/210 (9.05)	2.601 [1.163, 5.816] 0.0170	2.760 [1.182, 6.448] 0.0170	0.056 [0.010, 0.101] 0.0170	
>=30 to <35 kg/m2	4/261 (1.53)	TZP_ALL	15/265 (5.66)	3.693 [1.242, 10.981] 0.0172	3.855 [1.262, 11.775] 0.0172	0.041 [0.010, 0.073] 0.0172	
>=35 kg/m2	5/217 (2.30)	TZP_ALL	9/242 (3.72)	1.614 [0.549, 4.742] 0.4267	1.638 [0.540, 4.964] 0.4267	0.014 [-0.017, 0.045] 0.4267	
Baseline BMI Group 3							0.5191
<40 kg/m2	15/624 (2.40)	TZP_ALL	39/617 (6.32)	2.629 [1.465, 4.720] 0.0007	2.739 [1.494, 5.023] 0.0007	0.039 [0.017, 0.062] 0.0007	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/84 (2.38)	TZP_ALL	4/100 (4.00)	1.680 [0.315, 8.946] 0.6896	1.708 [0.305, 9.567] 0.6896	0.016 [-0.034, 0.067] 0.6896	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.5742
<=8.5%	8/301 (2.66)	TZP_ALL	17/306 (5.56)	2.090 [0.916, 4.770] 0.1008	2.154 [0.915, 5.070] 0.1008	0.029 [-0.002, 0.060] 0.1008	
>8.5%	9/407 (2.21)	TZP_ALL	26/411 (6.33)	2.861 [1.357, 6.029] 0.0050	2.986 [1.382, 6.455] 0.0050	0.041 [0.014, 0.069] 0.0050	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7338
No	5/102 (4.90)	TZP_ALL	16/119 (13.45)	2.743 [1.041, 7.226] 0.0381	3.014 [1.063, 8.541] 0.0381	0.085 [0.011, 0.160] 0.0381	
Yes	12/606 (1.98)	TZP_ALL	27/598 (4.52)	2.280 [1.166, 4.458] 0.0143	2.341 [1.174, 4.665] 0.0143	0.025 [0.005, 0.045] 0.0143	
Baseline eGFR Group 1							0.8078

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	4/65 (6.15)	TZP_ALL	11/65 (16.92)	2.750 [0.923, 8.192] 0.0970	3.106 [0.934, 10.330] 0.0970	0.108 [-0.001, 0.216] 0.0970	
>=60 mL/min/1.73m2	13/643 (2.02)	TZP_ALL	32/652 (4.91)	2.428 [1.286, 4.582] 0.0058	2.501 [1.300, 4.811] 0.0058	0.029 [0.009, 0.049] 0.0058	
Duration of Diabetes							0.0352
<=10 years	9/232 (3.88)	TZP_ALL	10/227 (4.41)	1.136 [0.470, 2.743] 0.8184	1.142 [0.455, 2.864] 0.8184	0.005 [-0.031, 0.042] 0.8184	
>10 years	8/476 (1.68)	TZP_ALL	33/490 (6.73)	4.007 [1.870, 8.586] <.0001	4.224 [1.930, 9.244] <.0001	0.051 [0.026, 0.076] <.0001	
Geographic Region 2							0.6806
Europe	5/219 (2.28)	TZP_ALL	11/224 (4.91)	2.151 [0.760, 6.089] 0.2022	2.210 [0.755, 6.470] 0.2022	0.026 [-0.008, 0.061] 0.2022	
Latin America	8/406 (1.97)	TZP_ALL	25/409 (6.11)	3.102 [1.416, 6.796] 0.0038	3.239 [1.443, 7.269] 0.0038	0.041 [0.015, 0.068] 0.0038	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	4/83 (4.82)	TZP_ALL	7/84 (8.33)	1.729 [0.526, 5.686] 0.5348	1.795 [0.505, 6.380] 0.5348	0.035 [-0.040, 0.110] 0.5348	
Insulin Optimization							0.6293
No (Group 1A)	3/128 (2.34)	TZP_ALL	10/124 (8.06)	3.441 [0.970, 12.208] 0.0482	3.655 [0.981, 13.613] 0.0482	0.057 [0.003, 0.112] 0.0482	
Yes (Group 1B/2)	14/580 (2.41)	TZP_ALL	33/593 (5.56)	2.305 [1.247, 4.262] 0.0069	2.382 [1.261, 4.500] 0.0069	0.032 [0.009, 0.054] 0.0069	
OECD Countries							0.7358
Non-OECD	9/437 (2.06)	TZP_ALL	25/445 (5.62)	2.728 [1.288, 5.777] 0.0079	2.831 [1.306, 6.136] 0.0079	0.036 [0.010, 0.061] 0.0079	
OECD	8/271 (2.95)	TZP_ALL	18/272 (6.62)	2.242 [0.992, 5.068] 0.0686	2.330 [0.995, 5.453] 0.0686	0.037 [0.001, 0.072] 0.0686	
Pooled Age Group 1							0.5292

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:35 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	7/479 (1.46)	TZP_ALL	23/499 (4.61)	3.154 [1.366, 7.282] 0.0048	3.258 [1.385, 7.665] 0.0048	0.031 [0.010, 0.053] 0.0048	
>=65 Years	10/229 (4.37)	TZP_ALL	20/218 (9.17)	2.101 [1.006, 4.386] 0.0574	2.212 [1.011, 4.840] 0.0574	0.048 [0.002, 0.095] 0.0574	
Sex							0.3888
Female	8/396 (2.02)	TZP_ALL	27/426 (6.34)	3.137 [1.442, 6.824] 0.0028	3.282 [1.473, 7.313] 0.0028	0.043 [0.016, 0.070] 0.0028	
Male	9/312 (2.88)	TZP_ALL	16/291 (5.50)	1.906 [0.856, 4.246] 0.1513	1.959 [0.852, 4.505] 0.1513	0.026 [-0.006, 0.058] 0.1513	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_dae\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_dae\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinuation of study drug due to AEs - Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AEs  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:50 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Discontinuation of study drug due to AEs ADVERSE EVENTS							
Overall	17/708 (2.40)	TZP_ALL	43/717 (6.00)	2.498 [1.438, 4.337] 0.0008	2.593 [1.464, 4.592] 0.0008	0.036 [0.015, 0.057] 0.0008	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.4699
N	12/505 (2.38)	TZP_ALL	33/497 (6.64)	2.794 [1.460, 5.347] 0.0012	2.922 [1.491, 5.726] 0.0012	0.043 [0.017, 0.068] 0.0012	
Y	5/203 (2.46)	TZP_ALL	10/220 (4.55)	1.845 [0.642, 5.308] 0.2990	1.886 [0.633, 5.614] 0.2990	0.021 [-0.014, 0.056] 0.2990	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_genae\_dae\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_genae\_dae\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.7.8: UE von besonderem Interesse**

**Anhang 4-I.7.8.1: Schwere Hypoglykämien**

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Severe hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	25/708 (3.53)	TZP_ALL	2/717 (0.28)	0.079 [0.019, 0.332] <.0001	0.076 [0.018, 0.324] <.0001	-0.033 [-0.047, -0.018] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.7714
<30 kg/m2	14/230 (6.09)	TZP_ALL	2/210 (0.95)	0.156 [0.036, 0.680] 0.0041	0.148 [0.033, 0.661] 0.0041	-0.051 [-0.085, -0.018] 0.0041	
>=30 to <35 kg/m2	4/261 (1.53)	TZP_ALL	0/265 (0.00)	0.109 [0.006, 2.023] 0.0599	0.108 [0.006, 2.012] 0.0599	-0.015 [-0.030, 0.000] 0.0599	
>=35 kg/m2	7/217 (3.23)	TZP_ALL	0/242 (0.00)	0.060 [0.003, 1.041] 0.0050	0.058 [0.003, 1.019] 0.0050	-0.032 [-0.056, -0.009] 0.0050	
Baseline BMI Group 3							0.8804
<40 kg/m2	21/624 (3.37)	TZP_ALL	2/617 (0.32)	0.096 [0.023, 0.409] <.0001	0.093 [0.022, 0.400] <.0001	-0.030 [-0.045, -0.016] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	4/84 (4.76)	TZP_ALL	0/100 (0.00)	0.093 [0.005, 1.710] 0.0417	0.089 [0.005, 1.677] 0.0417	-0.048 [-0.093, -0.002] 0.0417	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7528
<=8.5%	10/301 (3.32)	TZP_ALL	1/306 (0.33)	0.098 [0.013, 0.764] 0.0056	0.095 [0.012, 0.750] 0.0056	-0.030 [-0.051, -0.009] 0.0056	
>8.5%	15/407 (3.69)	TZP_ALL	1/411 (0.24)	0.066 [0.009, 0.497] 0.0002	0.064 [0.008, 0.485] 0.0002	-0.034 [-0.053, -0.016] 0.0002	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4675
No	6/102 (5.88)	TZP_ALL	1/119 (0.84)	0.143 [0.017, 1.167] 0.0506	0.136 [0.016, 1.146] 0.0506	-0.050 [-0.099, -0.002] 0.0506	
Yes	19/606 (3.14)	TZP_ALL	1/598 (0.17)	0.053 [0.007, 0.397] <.0001	0.052 [0.007, 0.388] <.0001	-0.030 [-0.044, -0.015] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.9686



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	4/65 (6.15)	TZP_ALL	0/65 (0.00)	0.111 [0.006, 2.023] 0.1192	0.104 [0.006, 1.978] 0.1192	-0.062 [-0.120, -0.003] 0.1192	
>=60 mL/min/1.73m2	21/643 (3.27)	TZP_ALL	2/652 (0.31)	0.094 [0.022, 0.399] <.0001	0.091 [0.021, 0.390] <.0001	-0.030 [-0.044, -0.015] <.0001	
Duration of Diabetes							0.8413
<=10 years	3/232 (1.29)	TZP_ALL	0/227 (0.00)	0.146 [0.008, 2.811] 0.2485	0.144 [0.007, 2.806] 0.2485	-0.013 [-0.027, 0.002] 0.2485	
>10 years	22/476 (4.62)	TZP_ALL	2/490 (0.41)	0.088 [0.021, 0.373] <.0001	0.085 [0.020, 0.362] <.0001	-0.042 [-0.062, -0.022] <.0001	
Geographic Region 2							0.9143
Europe	6/219 (2.74)	TZP_ALL	0/224 (0.00)	0.075 [0.004, 1.327] 0.0141	0.073 [0.004, 1.306] 0.0141	-0.027 [-0.049, -0.006] 0.0141	
Latin America	16/406 (3.94)	TZP_ALL	2/409 (0.49)	0.124 [0.029, 0.536] 0.0006	0.120 [0.027, 0.524] 0.0006	-0.035 [-0.055, -0.014] 0.0006	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	3/83 (3.61)	TZP_ALL	0/84 (0.00)	0.141 [0.007, 2.691] 0.1205	0.136 [0.007, 2.676] 0.1205	-0.036 [-0.076, 0.004] 0.1205	
Insulin Optimization							0.2771
No (Group 1A)	5/128 (3.91)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	0.206 [0.024, 1.742] 0.2135	0.200 [0.023, 1.737] 0.2135	-0.031 [-0.068, 0.006] 0.2135	
Yes (Group 1B/2)	20/580 (3.45)	TZP_ALL	1/593 (0.17)	0.049 [0.007, 0.363] <.0001	0.047 [0.006, 0.354] <.0001	-0.033 [-0.048, -0.018] <.0001	
OECD Countries							0.7431
Non-OECD	15/437 (3.43)	TZP_ALL	1/445 (0.22)	0.065 [0.009, 0.493] 0.0002	0.063 [0.008, 0.482] 0.0002	-0.032 [-0.050, -0.014] 0.0002	
OECD	10/271 (3.69)	TZP_ALL	1/272 (0.37)	0.100 [0.013, 0.773] 0.0058	0.096 [0.012, 0.758] 0.0058	-0.033 [-0.057, -0.010] 0.0058	
Pooled Age Group 1							0.9887

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	12/479 (2.51)	TZP_ALL	1/499 (0.20)	0.080 [0.010, 0.613] 0.0014	0.078 [0.010, 0.603] 0.0014	-0.023 [-0.038, -0.009] 0.0014	
>=65 Years	13/229 (5.68)	TZP_ALL	1/218 (0.46)	0.081 [0.011, 0.612] 0.0016	0.077 [0.010, 0.590] 0.0016	-0.052 [-0.083, -0.021] 0.0016	
Sex							0.5658
Female	16/396 (4.04)	TZP_ALL	1/426 (0.23)	0.058 [0.008, 0.436] <.0001	0.056 [0.007, 0.423] <.0001	-0.038 [-0.058, -0.018] <.0001	
Male	9/312 (2.88)	TZP_ALL	1/291 (0.34)	0.119 [0.015, 0.934] 0.0212	0.116 [0.015, 0.922] 0.0212	-0.025 [-0.045, -0.006] 0.0212	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_sev\_bin\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_hypo\_sev\_bin\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe hypoglycaemia (G-BA definition) - Proportion of patients with severe hypoglycaemia (G-BA definition)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:32 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Severe hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	25/708 (3.53)	TZP_ALL	2/717 (0.28)	0.079 [0.019, 0.332] <.0001	0.076 [0.018, 0.324] <.0001	-0.033 [-0.047, -0.018] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8625
N	12/505 (2.38)	TZP_ALL	1/497 (0.20)	0.085 [0.011, 0.649] 0.0032	0.083 [0.011, 0.639] 0.0032	-0.022 [-0.036, -0.008] 0.0032	
Y	13/203 (6.40)	TZP_ALL	1/220 (0.45)	0.071 [0.009, 0.538] 0.0006	0.067 [0.009, 0.515] 0.0006	-0.059 [-0.094, -0.025] 0.0006	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_sev\_bin\_2arm\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_sev\_bin\_2arm\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Anhang 4-I.7.8.2: Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL**

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	305/708 (43.08)	TZP_ALL	57/717 (7.95)	0.185 [0.142, 0.240] <.0001	0.114 [0.084, 0.155] <.0001	-0.351 [-0.393, -0.310] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.5071
<30 kg/m2	111/230 (48.26)	TZP_ALL	25/210 (11.90)	0.247 [0.167, 0.365] <.0001	0.145 [0.089, 0.237] <.0001	-0.364 [-0.442, -0.286] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	112/261 (42.91)	TZP_ALL	18/265 (6.79)	0.158 [0.099, 0.253] <.0001	0.097 [0.057, 0.166] <.0001	-0.361 [-0.428, -0.294] <.0001	
>=35 kg/m2	82/217 (37.79)	TZP_ALL	14/242 (5.79)	0.153 [0.090, 0.262] <.0001	0.101 [0.055, 0.185] <.0001	-0.320 [-0.391, -0.249] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.4486
<40 kg/m2	274/624 (43.91)	TZP_ALL	53/617 (8.59)	0.196 [0.149, 0.257] <.0001	0.120 [0.087, 0.166] <.0001	-0.353 [-0.398, -0.308] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	31/84 (36.90)	TZP_ALL	4/100 (4.00)	0.108 [0.040, 0.295] <.0001	0.071 [0.024, 0.213] <.0001	-0.329 [-0.439, -0.219] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0359
<=8.5%	131/301 (43.52)	TZP_ALL	16/306 (5.23)	0.120 [0.073, 0.197] <.0001	0.072 [0.041, 0.124] <.0001	-0.383 [-0.444, -0.322] <.0001	
>8.5%	174/407 (42.75)	TZP_ALL	41/411 (9.98)	0.233 [0.171, 0.319] <.0001	0.148 [0.102, 0.216] <.0001	-0.328 [-0.384, -0.272] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5329
No	46/102 (45.10)	TZP_ALL	12/119 (10.08)	0.224 [0.125, 0.398] <.0001	0.137 [0.067, 0.278] <.0001	-0.350 [-0.461, -0.239] <.0001	
Yes	259/606 (42.74)	TZP_ALL	45/598 (7.53)	0.176 [0.131, 0.237] <.0001	0.109 [0.077, 0.154] <.0001	-0.352 [-0.397, -0.307] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.3196

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose<54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	30/65 (46.15)	TZP_ALL	3/65 (4.62)	0.100 [0.032, 0.311] <.0001	0.056 [0.016, 0.198] <.0001	-0.415 [-0.547, -0.284] <.0001	
>=60 mL/min/1.73m2	275/643 (42.77)	TZP_ALL	54/652 (8.28)	0.194 [0.148, 0.254] <.0001	0.121 [0.088, 0.166] <.0001	-0.345 [-0.389, -0.301] <.0001	
Duration of Diabetes							0.5655
<=10 years	94/232 (40.52)	TZP_ALL	14/227 (6.17)	0.152 [0.090, 0.259] <.0001	0.096 [0.053, 0.176] <.0001	-0.343 [-0.414, -0.273] <.0001	
>10 years	211/476 (44.33)	TZP_ALL	43/490 (8.78)	0.198 [0.146, 0.268] <.0001	0.121 [0.084, 0.173] <.0001	-0.356 [-0.407, -0.304] <.0001	
Geographic Region 2							0.5576
Europe	73/219 (33.33)	TZP_ALL	14/224 (6.25)	0.188 [0.109, 0.322] <.0001	0.133 [0.072, 0.245] <.0001	-0.271 [-0.341, -0.201] <.0001	
Latin America	194/406 (47.78)	TZP_ALL	34/409 (8.31)	0.174 [0.124, 0.244] <.0001	0.099 [0.066, 0.148] <.0001	-0.395 [-0.450, -0.339] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose < 54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	38/83 (45.78)	TZP_ALL	9/84 (10.71)	0.234 [0.121, 0.453] <.0001	0.142 [0.063, 0.321] <.0001	-0.351 [-0.477, -0.225] <.0001	
Insulin Optimization							0.5760
No (Group 1A)	60/128 (46.88)	TZP_ALL	13/124 (10.48)	0.224 [0.130, 0.386] <.0001	0.133 [0.068, 0.260] <.0001	-0.364 [-0.466, -0.262] <.0001	
Yes (Group 1B/2)	245/580 (42.24)	TZP_ALL	44/593 (7.42)	0.176 [0.130, 0.237] <.0001	0.110 [0.077, 0.155] <.0001	-0.348 [-0.394, -0.303] <.0001	
OECD Countries							0.5295
Non-OECD	172/437 (39.36)	TZP_ALL	33/445 (7.42)	0.188 [0.133, 0.267] <.0001	0.123 [0.082, 0.185] <.0001	-0.319 [-0.371, -0.268] <.0001	
OECD	133/271 (49.08)	TZP_ALL	24/272 (8.82)	0.180 [0.120, 0.268] <.0001	0.100 [0.062, 0.163] <.0001	-0.403 [-0.471, -0.334] <.0001	
Pooled Age Group 1							0.1023



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose < 54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:45 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	199/479 (41.54)	TZP_ALL	44/499 (8.82)	0.212 [0.157, 0.287] <.0001	0.136 [0.095, 0.195] <.0001	-0.327 [-0.378, -0.277] <.0001	
>=65 Years	106/229 (46.29)	TZP_ALL	13/218 (5.96)	0.129 [0.075, 0.222] <.0001	0.074 [0.040, 0.136] <.0001	-0.403 [-0.475, -0.331] <.0001	
Sex							0.6165
Female	181/396 (45.71)	TZP_ALL	35/426 (8.22)	0.180 [0.129, 0.251] <.0001	0.106 [0.071, 0.158] <.0001	-0.375 [-0.430, -0.319] <.0001	
Male	124/312 (39.74)	TZP_ALL	22/291 (7.56)	0.190 [0.124, 0.291] <.0001	0.124 [0.076, 0.202] <.0001	-0.322 [-0.384, -0.260] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_nsd54\_bin\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_nsd54\_bin\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose < 54 mg/dL, G-BA def)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:30 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	305/708 (43.08)	TZP_ALL	57/717 (7.95)	0.185 [0.142, 0.240] <.0001	0.114 [0.084, 0.155] <.0001	-0.351 [-0.393, -0.310] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.2104
N	216/505 (42.77)	TZP_ALL	44/497 (8.85)	0.207 [0.153, 0.279] <.0001	0.130 [0.091, 0.186] <.0001	-0.339 [-0.389, -0.289] <.0001	
Y	89/203 (43.84)	TZP_ALL	13/220 (5.91)	0.135 [0.078, 0.234] <.0001	0.080 [0.043, 0.150] <.0001	-0.379 [-0.454, -0.304] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_nsd54\_bin\_2arm\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_nsd54\_bin\_2arm\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.7.8.3: Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL**

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose ≤70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG ≤70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:44 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	454/708 (64.12)	TZP_ALL	171/717 (23.85)	0.372 [0.323, 0.429] <.0001	0.175 [0.139, 0.221] <.0001	-0.403 [-0.450, -0.356] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.2073
<30 kg/m <sup>2</sup>	154/230 (66.96)	TZP_ALL	68/210 (32.38)	0.484 [0.390, 0.600] <.0001	0.236 [0.159, 0.352] <.0001	-0.346 [-0.434, -0.258] <.0001	
>=30 to <35 kg/m <sup>2</sup>	169/261 (64.75)	TZP_ALL	58/265 (21.89)	0.338 [0.265, 0.432] <.0001	0.153 [0.104, 0.224] <.0001	-0.429 [-0.505, -0.352] <.0001	
>=35 kg/m <sup>2</sup>	131/217 (60.37)	TZP_ALL	45/242 (18.60)	0.308 [0.232, 0.410] <.0001	0.150 [0.098, 0.229] <.0001	-0.418 [-0.499, -0.336] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.7550
<40 kg/m <sup>2</sup>	409/624 (65.54)	TZP_ALL	153/617 (24.80)	0.378 [0.326, 0.439] <.0001	0.173 [0.135, 0.222] <.0001	-0.407 [-0.458, -0.357] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:44 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	45/84 (53.57)	TZP_ALL	18/100 (18.00)	0.336 [0.211, 0.534] <.0001	0.190 [0.098, 0.370] <.0001	-0.356 [-0.486, -0.225] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.1801
<=8.5%	192/301 (63.79)	TZP_ALL	62/306 (20.26)	0.318 [0.250, 0.403] <.0001	0.144 [0.100, 0.208] <.0001	-0.435 [-0.506, -0.365] <.0001	
>8.5%	262/407 (64.37)	TZP_ALL	109/411 (26.52)	0.412 [0.345, 0.491] <.0001	0.200 [0.148, 0.269] <.0001	-0.379 [-0.442, -0.315] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0933
No	64/102 (62.75)	TZP_ALL	37/119 (31.09)	0.496 [0.365, 0.673] <.0001	0.268 [0.153, 0.468] <.0001	-0.317 [-0.442, -0.191] <.0001	
Yes	390/606 (64.36)	TZP_ALL	134/598 (22.41)	0.348 [0.297, 0.409] <.0001	0.160 [0.124, 0.206] <.0001	-0.419 [-0.470, -0.369] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.7799

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:44 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	43/65 (66.15)	TZP_ALL	15/65 (23.08)	0.349 [0.217, 0.562] <.0001	0.153 [0.071, 0.332] <.0001	-0.431 [-0.585, -0.277] <.0001	
>=60 mL/min/1.73m2	411/643 (63.92)	TZP_ALL	156/652 (23.93)	0.374 [0.323, 0.434] <.0001	0.178 [0.139, 0.226] <.0001	-0.400 [-0.449, -0.350] <.0001	
Duration of Diabetes							0.1470
<=10 years	142/232 (61.21)	TZP_ALL	39/227 (17.18)	0.281 [0.207, 0.380] <.0001	0.131 [0.085, 0.203] <.0001	-0.440 [-0.520, -0.361] <.0001	
>10 years	312/476 (65.55)	TZP_ALL	132/490 (26.94)	0.411 [0.350, 0.482] <.0001	0.194 [0.147, 0.255] <.0001	-0.386 [-0.444, -0.328] <.0001	
Geographic Region 2							0.3255
Europe	128/219 (58.45)	TZP_ALL	43/224 (19.20)	0.328 [0.246, 0.439] <.0001	0.169 [0.110, 0.259] <.0001	-0.393 [-0.476, -0.309] <.0001	
Latin America	279/406 (68.72)	TZP_ALL	106/409 (25.92)	0.377 [0.316, 0.450] <.0001	0.159 [0.117, 0.216] <.0001	-0.428 [-0.490, -0.366] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:44 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	47/83 (56.63)	TZP_ALL	22/84 (26.19)	0.463 [0.308, 0.694] <.0001	0.272 [0.142, 0.522] <.0001	-0.304 [-0.447, -0.162] <.0001	
Insulin Optimization							0.8716
No (Group 1A)	83/128 (64.84)	TZP_ALL	31/124 (25.00)	0.386 [0.277, 0.537] <.0001	0.181 [0.105, 0.312] <.0001	-0.398 [-0.511, -0.286] <.0001	
Yes (Group 1B/2)	371/580 (63.97)	TZP_ALL	140/593 (23.61)	0.369 [0.315, 0.432] <.0001	0.174 [0.135, 0.225] <.0001	-0.404 [-0.455, -0.352] <.0001	
OECD Countries							0.0829
Non-OECD	270/437 (61.78)	TZP_ALL	111/445 (24.94)	0.404 [0.338, 0.482] <.0001	0.206 [0.154, 0.274] <.0001	-0.368 [-0.429, -0.308] <.0001	
OECD	184/271 (67.90)	TZP_ALL	60/272 (22.06)	0.325 [0.256, 0.412] <.0001	0.134 [0.091, 0.196] <.0001	-0.458 [-0.533, -0.384] <.0001	
Pooled Age Group 1							0.4398

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:44 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	300/479 (62.63)	TZP_ALL	119/499 (23.85)	0.381 [0.321, 0.452] <.0001	0.187 [0.142, 0.246] <.0001	-0.388 [-0.445, -0.331] <.0001	
>=65 Years	154/229 (67.25)	TZP_ALL	52/218 (23.85)	0.355 [0.275, 0.457] <.0001	0.153 [0.101, 0.231] <.0001	-0.434 [-0.517, -0.351] <.0001	
Sex							0.4778
Female	273/396 (68.94)	TZP_ALL	111/426 (26.06)	0.378 [0.318, 0.449] <.0001	0.159 [0.117, 0.215] <.0001	-0.429 [-0.491, -0.367] <.0001	
Male	181/312 (58.01)	TZP_ALL	60/291 (20.62)	0.355 [0.278, 0.454] <.0001	0.188 [0.131, 0.270] <.0001	-0.374 [-0.446, -0.302] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_nsd70\_bin\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_nsd70\_bin\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (blood glucose <=70 mg/dL, G-BA definition)  
 Proportion of patients with non-severe documented symptomatic hypoglycaemia (BG <=70 mg/dL)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 13:30 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hypoglycaemia HYPOGLYCAEMIA							
Overall	454/708 (64.12)	TZP_ALL	171/717 (23.85)	0.372 [0.323, 0.429] <.0001	0.175 [0.139, 0.221] <.0001	-0.403 [-0.450, -0.356] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.9728
N	312/505 (61.78)	TZP_ALL	108/497 (21.73)	0.352 [0.294, 0.421] <.0001	0.172 [0.130, 0.227] <.0001	-0.401 [-0.456, -0.345] <.0001	
Y	142/203 (69.95)	TZP_ALL	63/220 (28.64)	0.409 [0.326, 0.514] <.0001	0.172 [0.113, 0.262] <.0001	-0.413 [-0.500, -0.326] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hypo\_nsd70\_bin\_2arm\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hypo\_nsd70\_bin\_2arm\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Anhang 4-I.7.8.4: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE**

Time-to-event analysis of composite MACE (confirmed by Clinical Endpoint Committee)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 2

15:04 16JUN2023

PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a	p-value*b	p-value for interaction
-----					
All patients in the population					
Overall	15/708 (2.1)	TZP_ALL 15/717 (2.1)	0.95 [0.47; 1.95]	0.8918	
Age group (years)					0.7152
<65	7/708 (1.0)	TZP_ALL 9/717 (1.3)	1.21 [0.45; 3.25]	0.7062	
>=65	8/708 (1.1)	TZP_ALL 6/717 (0.8)	0.74 [0.26; 2.12]	0.5724	
Gender					0.8990
Female	5/708 (0.7)	TZP_ALL 6/717 (0.8)	1.09 [0.33; 3.56]	0.8905	
Male	10/708 (1.4)	TZP_ALL 9/717 (1.3)	0.92 [0.37; 2.26]	0.8559	
Region of enrollment					0.7634
US	3/708 (0.4)	TZP_ALL 4/717 (0.6)	NE	0.9999	
Latin America	6/708 (0.8)	TZP_ALL 7/717 (1.0)	1.13 [0.38; 3.36]	0.8259	
Europe	6/708 (0.8)	TZP_ALL 4/717 (0.6)	0.63 [0.18; 2.24]	0.4757	
HbA1c at baseline					0.8537
<=8.5%	6/708 (0.8)	TZP_ALL 7/717 (1.0)	1.11 [0.37; 3.29]	0.8548	
>8.5%	9/708 (1.3)	TZP_ALL 8/717 (1.1)	0.84 [0.32; 2.17]	0.7127	
Baseline metformin use					0.6907
Yes	12/708 (1.7)	TZP_ALL 10/717 (1.4)	0.81 [0.35; 1.88]	0.6306	
No	3/708 (0.4)	TZP_ALL 5/717 (0.7)	NE	0.7282	
Duration of diabetes (years)					0.7254
<=10	3/708 (0.4)	TZP_ALL 4/717 (0.6)	NE	0.7218	
>10	12/708 (1.7)	TZP_ALL 11/717 (1.5)	0.86 [0.38; 1.95]	0.7187	
Requirement of insulin optimization					0.9836
Yes (Group 1B/2)	15/708 (2.1)	TZP_ALL 12/717 (1.7)	0.75 [0.35; 1.61]	0.4668	
No (Group 1A)	0/708 (0.0)	TZP_ALL 3/717 (0.4)	NE	0.1177	
BMI group 2 (kg/m <sup>2</sup> )					0.5684
<30	6/708 (0.8)	TZP_ALL 4/717 (0.6)	0.69 [0.19; 2.43]	0.5603	
>=30 to <35	6/708 (0.8)	TZP_ALL 10/717 (1.4)	1.61 [0.58; 4.43]	0.3579	
>=35	3/708 (0.4)	TZP_ALL 1/717 (0.1)	NE	0.3483	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Time-to-event analysis of composite MACE (confirmed by Clinical Endpoint Committee)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 2  
 10:46 16FEB2023  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a	p-value*b	p-value for interaction
-----					
BMI group 3 (kg/m <sup>2</sup> )					0.7407
<40	13/708 (1.8)	TZP_ALL 15/717 (2.1)	1.13 [0.54; 2.38]	0.7435	
>=40	2/708 (0.3)	TZP_ALL 0/717 (0.0)	NE	0.2071	
eGFR at baseline (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )					0.1438
<60	1/708 (0.1)	TZP_ALL 5/717 (0.7)	NE	0.2078	
>=60	14/708 (2.0)	TZP_ALL 10/717 (1.4)	0.67 [0.30; 1.51]	0.3377	
Geographic Region					0.8819
OECD	8/708 (1.1)	TZP_ALL 7/717 (1.0)	0.83 [0.30; 2.29]	0.7210	
Non-OECD	7/708 (1.0)	TZP_ALL 8/717 (1.1)	1.10 [0.40; 3.02]	0.8606	

-----  
 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 Lispro 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 MACE is composed of the following: death due to CV cause, myocardial infarction, hospitalization for unstable angina, hospitalization for heart failure, coronary interventions (coronary artery bypass graft and percutaneous coronary intervention), cerebrovascular events (stroke and transient ischemic attack)  
 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/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_smmace12\_2arm.sas  
 Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_smmace12\_2arm.rtf  
 Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Time-to-event analysis of composite MACE (confirmed by Clinical Endpoint Committee)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 10:16 28FEB2023  
 PDPM

	Insulin Lispro Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Lispro HR [95% CI]*a	p-value*b	p-value for interaction
-----					
All patients in the population					
Overall	15/708 (2.1)	TZP_ALL 15/717 (2.1)	0.95 [0.47; 1.95]	0.8918	
Pre-trial use of SU or DPP4is					0.5589
Yes	5/708 (0.7)	TZP_ALL 2/717 (0.3)	NE	0.2680	
No	10/708 (1.4)	TZP_ALL 13/717 (1.8)	1.28 [0.56; 2.92]	0.5553	

-----  
 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 Lispro 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 MACE is composed of the following: death due to CV cause, myocardial infarction, hospitalization for unstable angina, hospitalization for heart failure, coronary interventions (coronary artery bypass graft and percutaneous coronary intervention), cerebrovascular events (stroke and transient ischemic attack)  
 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/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_smmace12\_2arm\_sudp.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_smmace12\_2arm\_sudp.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

**Anhang 4-I.7.8.5: Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen**

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)

Page 1 of 5

Proportion of patients with SACCD (any TEAE)

4:38 21JUN2023

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

PDPM

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD) ADVERSE EVENTS							
Overall	17/708 (2.40)	TZP_ALL	15/717 (2.09)	0.871 [0.439, 1.731] 0.7239	0.869 [0.430, 1.753] 0.7239	-0.003 [-0.018, 0.012] 0.7239	
Baseline BMI Group 2							0.5245
<30 kg/m2	5/230 (2.17)	TZP_ALL	5/210 (2.38)	1.095 [0.322, 3.730] >.9999	1.098 [0.313, 3.846] >.9999	0.002 [-0.026, 0.030] >.9999	
>=30 to <35 kg/m2	9/261 (3.45)	TZP_ALL	5/265 (1.89)	0.547 [0.186, 1.611] 0.2920	0.538 [0.178, 1.629] 0.2920	-0.016 [-0.043, 0.012] 0.2920	
>=35 kg/m2	3/217 (1.38)	TZP_ALL	5/242 (2.07)	1.494 [0.361, 6.180] 0.7275	1.505 [0.355, 6.372] 0.7275	0.007 [-0.017, 0.031] 0.7275	
Baseline BMI Group 3							0.6279
<40 kg/m2	16/624 (2.56)	TZP_ALL	13/617 (2.11)	0.822 [0.399, 1.694] 0.7079	0.818 [0.390, 1.715] 0.7079	-0.005 [-0.021, 0.012] 0.7079	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/84 (1.19)	TZP_ALL	2/100 (2.00)	1.680 [0.155, 18.204] >.9999	1.694 [0.151, 19.015] >.9999	0.008 [-0.028, 0.044] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7484
<=8.5%	10/301 (3.32)	TZP_ALL	8/306 (2.61)	0.787 [0.315, 1.967] 0.6402	0.781 [0.304, 2.007] 0.6402	-0.007 [-0.034, 0.020] 0.6402	
>8.5%	7/407 (1.72)	TZP_ALL	7/411 (1.70)	0.990 [0.350, 2.798] >.9999	0.990 [0.344, 2.848] >.9999	0.000 [-0.018, 0.018] >.9999	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.9820
No	3/102 (2.94)	TZP_ALL	3/119 (2.52)	0.857 [0.177, 4.154] >.9999	0.853 [0.168, 4.324] >.9999	-0.004 [-0.047, 0.039] >.9999	
Yes	14/606 (2.31)	TZP_ALL	12/598 (2.01)	0.869 [0.405, 1.862] 0.8434	0.866 [0.397, 1.888] 0.8434	-0.003 [-0.019, 0.013] 0.8434	
Baseline eGFR Group 1							0.8756

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	2/65 (3.08)	TZP_ALL	2/65 (3.08)	1.000 [0.145, 6.887] >.9999	1.000 [0.137, 7.322] >.9999	0.000 [-0.059, 0.059] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	15/643 (2.33)	TZP_ALL	13/652 (1.99)	0.855 [0.410, 1.782] 0.7063	0.852 [0.402, 1.805] 0.7063	-0.003 [-0.019, 0.012] 0.7063	
Duration of Diabetes							0.7835
<=10 years	4/232 (1.72)	TZP_ALL	4/227 (1.76)	1.022 [0.259, 4.037] >.9999	1.022 [0.253, 4.138] >.9999	0.000 [-0.024, 0.024] >.9999	
>10 years	13/476 (2.73)	TZP_ALL	11/490 (2.24)	0.822 [0.372, 1.817] 0.6827	0.818 [0.363, 1.844] 0.6827	-0.005 [-0.025, 0.015] 0.6827	
Geographic Region 2							0.2048
Europe	8/219 (3.65)	TZP_ALL	12/224 (5.36)	1.467 [0.611, 3.518] 0.4940	1.493 [0.598, 3.726] 0.4940	0.017 [-0.022, 0.056] 0.4940	
Latin America	7/406 (1.72)	TZP_ALL	3/409 (0.73)	0.425 [0.111, 1.634] 0.2223	0.421 [0.108, 1.640] 0.2223	-0.010 [-0.025, 0.005] 0.2223	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/83 (2.41)	TZP_ALL	0/84 (0.00)	0.198 [0.010, 4.055] 0.2455	0.193 [0.009, 4.080] 0.2455	-0.024 [-0.057, 0.009] 0.2455	
Insulin Optimization							0.3271
No (Group 1A)	2/128 (1.56)	TZP_ALL	0/124 (0.00)	0.206 [0.010, 4.257] 0.4981	0.203 [0.010, 4.276] 0.4981	-0.016 [-0.037, 0.006] 0.4981	
Yes (Group 1B/2)	15/580 (2.59)	TZP_ALL	15/593 (2.53)	0.978 [0.483, 1.982] >.9999	0.978 [0.473, 2.018] >.9999	-0.001 [-0.019, 0.018] >.9999	
OECD Countries							0.7690
Non-OECD	11/437 (2.52)	TZP_ALL	9/445 (2.02)	0.803 [0.336, 1.920] 0.6574	0.799 [0.328, 1.949] 0.6574	-0.005 [-0.025, 0.015] 0.6574	
OECD	6/271 (2.21)	TZP_ALL	6/272 (2.21)	0.996 [0.325, 3.051] >.9999	0.996 [0.317, 3.128] >.9999	0.000 [-0.025, 0.025] >.9999	
Pooled Age Group 1							0.6339

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	9/479 (1.88)	TZP_ALL	7/499 (1.40)	0.747 [0.280, 1.989] 0.6202	0.743 [0.274, 2.011] 0.6202	-0.005 [-0.021, 0.011] 0.6202	
>=65 Years	8/229 (3.49)	TZP_ALL	8/218 (3.67)	1.050 [0.401, 2.750] >.9999	1.052 [0.388, 2.855] >.9999	0.002 [-0.033, 0.036] >.9999	
Sex							0.8199
Female	8/396 (2.02)	TZP_ALL	7/426 (1.64)	0.813 [0.298, 2.222] 0.7965	0.810 [0.291, 2.255] 0.7965	-0.004 [-0.022, 0.015] 0.7965	
Male	9/312 (2.88)	TZP_ALL	8/291 (2.75)	0.953 [0.373, 2.437] >.9999	0.952 [0.362, 2.501] >.9999	-0.001 [-0.028, 0.025] >.9999	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_saccd\_ae\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_saccd\_ae\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD)  
 Proportion of patients with SACCD (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:41 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a		
I8F-MC-GPHD Supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (SACCD) ADVERSE EVENTS							
Overall	17/708 (2.40)	TZP_ALL 15/717 (2.09)	0.871 [0.439, 1.731] 0.7239	0.869 [0.430, 1.753] 0.7239	-0.003 [-0.018, 0.012] 0.7239		
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0589
N	12/505 (2.38)	TZP_ALL 5/497 (1.01)	0.423 [0.150, 1.193] 0.1403	0.418 [0.146, 1.194] 0.1403	-0.014 [-0.030, 0.002] 0.1403		
Y	5/203 (2.46)	TZP_ALL 10/220 (4.55)	1.845 [0.642, 5.308] 0.2990	1.886 [0.633, 5.614] 0.2990	0.021 [-0.014, 0.056] 0.2990		

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_asei\_saccd\_ae\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_asei\_saccd\_ae\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Anhang 4-I.7.8.6: Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit**

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 4:39 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Potential non-immediate hypersensitivity ADVERSE EVENTS							
Overall	8/708 (1.13)	TZP_ALL	16/717 (2.23)	1.975 [0.851, 4.585] 0.1483	1.997 [0.849, 4.697] 0.1483	0.011 [-0.002, 0.024] 0.1483	
Baseline BMI Group 2							0.9867
<30 kg/m2	2/230 (0.87)	TZP_ALL	4/210 (1.90)	2.190 [0.405, 11.836] 0.4314	2.214 [0.401, 12.212] 0.4314	0.010 [-0.012, 0.032] 0.4314	
>=30 to <35 kg/m2	3/261 (1.15)	TZP_ALL	6/265 (2.26)	1.970 [0.498, 7.793] 0.5041	1.992 [0.493, 8.052] 0.5041	0.011 [-0.011, 0.033] 0.5041	
>=35 kg/m2	3/217 (1.38)	TZP_ALL	6/242 (2.48)	1.793 [0.454, 7.084] 0.5094	1.814 [0.448, 7.341] 0.5094	0.011 [-0.014, 0.036] 0.5094	
Baseline BMI Group 3							0.3289
<40 kg/m2	6/624 (0.96)	TZP_ALL	14/617 (2.27)	2.360 [0.913, 6.101] 0.0745	2.391 [0.913, 6.264] 0.0745	0.013 [-0.001, 0.027] 0.0745	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 4:39 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	2/84 (2.38)	TZP_ALL	2/100 (2.00)	0.840 [0.121, 5.836] >.9999	0.837 [0.115, 6.071] >.9999	-0.004 [-0.046, 0.039] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.5565
<=8.5%	4/301 (1.33)	TZP_ALL	6/306 (1.96)	1.475 [0.421, 5.176] 0.7519	1.485 [0.415, 5.316] 0.7519	0.006 [-0.014, 0.027] 0.7519	
>8.5%	4/407 (0.98)	TZP_ALL	10/411 (2.43)	2.476 [0.783, 7.830] 0.1759	2.512 [0.782, 8.077] 0.1759	0.015 [-0.003, 0.032] 0.1759	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6817
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	4/119 (3.36)	3.429 [0.389, 30.188] 0.3768	3.513 [0.386, 31.945] 0.3768	0.024 [-0.014, 0.061] 0.3768	
Yes	7/606 (1.16)	TZP_ALL	12/598 (2.01)	1.737 [0.689, 4.382] 0.2565	1.752 [0.685, 4.482] 0.2565	0.009 [-0.006, 0.023] 0.2565	
Baseline eGFR Group 1							0.9104

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 4:39 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/65 (1.54)	TZP_ALL	2/65 (3.08)	2.000 [0.186, 21.517] >.9999	2.032 [0.180, 22.975] >.9999	0.015 [-0.036, 0.067] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	7/643 (1.09)	TZP_ALL	14/652 (2.15)	1.972 [0.801, 4.855] 0.1859	1.994 [0.799, 4.972] 0.1859	0.011 [-0.003, 0.024] 0.1859	
Duration of Diabetes							0.1444
<=10 years	4/232 (1.72)	TZP_ALL	3/227 (1.32)	0.767 [0.173, 3.387] >.9999	0.763 [0.169, 3.450] >.9999	-0.004 [-0.026, 0.018] >.9999	
>10 years	4/476 (0.84)	TZP_ALL	13/490 (2.65)	3.157 [1.037, 9.614] 0.0475	3.216 [1.041, 9.934] 0.0475	0.018 [0.002, 0.035] 0.0475	
Geographic Region 2							0.5776
Europe	2/219 (0.91)	TZP_ALL	2/224 (0.89)	0.978 [0.139, 6.879] >.9999	0.977 [0.136, 7.001] >.9999	0.000 [-0.018, 0.017] >.9999	
Latin America	5/406 (1.23)	TZP_ALL	9/409 (2.20)	1.787 [0.604, 5.286] 0.4199	1.805 [0.599, 5.432] 0.4199	0.010 [-0.008, 0.028] 0.4199	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 4:39 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/83 (1.20)	TZP_ALL	5/84 (5.95)	4.940 [0.590, 41.387] 0.2103	5.190 [0.593, 45.416] 0.2103	0.047 [-0.008, 0.103] 0.2103	
Insulin Optimization							0.3630
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	5/124 (4.03)	5.161 [0.612, 43.553] 0.1156	5.336 [0.614, 46.342] 0.1156	0.033 [-0.005, 0.070] 0.1156	
Yes (Group 1B/2)	7/580 (1.21)	TZP_ALL	11/593 (1.85)	1.537 [0.600, 3.937] 0.4777	1.547 [0.596, 4.019] 0.4777	0.006 [-0.008, 0.021] 0.4777	
OECD Countries							0.2704
Non-OECD	6/437 (1.37)	TZP_ALL	8/445 (1.80)	1.309 [0.458, 3.743] 0.7890	1.315 [0.452, 3.822] 0.7890	0.004 [-0.012, 0.021] 0.7890	
OECD	2/271 (0.74)	TZP_ALL	8/272 (2.94)	3.985 [0.854, 18.596] 0.1061	4.076 [0.858, 19.372] 0.1061	0.022 [0.000, 0.045] 0.1061	
Pooled Age Group 1							0.3185

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 4:39 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	8/479 (1.67)	TZP_ALL	13/499 (2.61)	1.560 [0.652, 3.730] 0.3802	1.575 [0.647, 3.834] 0.3802	0.009 [-0.009, 0.027] 0.3802	
>=65 Years	0/229 (0.00)	TZP_ALL	3/218 (1.38)	7.352 [0.382, 141.517] 0.1152	7.455 [0.383, 145.164] 0.1152	0.014 [-0.002, 0.029] 0.1152	
Sex							0.8583
Female	4/396 (1.01)	TZP_ALL	8/426 (1.88)	1.859 [0.564, 6.126] 0.3880	1.876 [0.560, 6.278] 0.3880	0.009 [-0.008, 0.025] 0.3880	
Male	4/312 (1.28)	TZP_ALL	8/291 (2.75)	2.144 [0.653, 7.045] 0.2486	2.177 [0.648, 7.307] 0.2486	0.015 [-0.008, 0.037] 0.2486	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_pnih\_ae\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_pnih\_ae\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Potential non-immediate hypersensitivity  
 Proportion of patients with potential non-immediate hypersensitivity (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:42 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Potential non-immediate hypersensitivity ADVERSE EVENTS							
Overall	8/708 (1.13)	TZP_ALL	16/717 (2.23)	1.975 [0.851, 4.585] 0.1483	1.997 [0.849, 4.697] 0.1483	0.011 [-0.002, 0.024] 0.1483	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8587
N	6/505 (1.19)	TZP_ALL	12/497 (2.41)	2.032 [0.769, 5.372] 0.1603	2.058 [0.766, 5.526] 0.1603	0.012 [-0.004, 0.029] 0.1603	
Y	2/203 (0.99)	TZP_ALL	4/220 (1.82)	1.845 [0.342, 9.968] 0.6868	1.861 [0.337, 10.272] 0.6868	0.008 [-0.014, 0.031] 0.6868	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_pnih\_ae\_2arm\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_pnih\_ae\_2arm\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.7.8.7: Diabetische Retinopathien**

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Diabetic retinopathy complications ADVERSE EVENTS							
Overall	9/708 (1.27)	TZP_ALL	6/717 (0.84)	0.658 [0.236, 1.840] 0.4494	0.655 [0.232, 1.851] 0.4494	-0.004 [-0.015, 0.006] 0.4494	
Baseline BMI Group 2							0.9855
<30 kg/m2	3/230 (1.30)	TZP_ALL	2/210 (0.95)	0.730 [0.123, 4.327] >.9999	0.728 [0.120, 4.397] >.9999	-0.004 [-0.023, 0.016] >.9999	
>=30 to <35 kg/m2	3/261 (1.15)	TZP_ALL	2/265 (0.75)	0.657 [0.111, 3.898] 0.6839	0.654 [0.108, 3.946] 0.6839	-0.004 [-0.021, 0.013] 0.6839	
>=35 kg/m2	3/217 (1.38)	TZP_ALL	2/242 (0.83)	0.598 [0.101, 3.544] 0.6709	0.594 [0.098, 3.591] 0.6709	-0.006 [-0.025, 0.014] 0.6709	
Baseline BMI Group 3							0.1871
<40 kg/m2	9/624 (1.44)	TZP_ALL	4/617 (0.65)	0.449 [0.139, 1.452] 0.2644	0.446 [0.137, 1.456] 0.2644	-0.008 [-0.019, 0.003] 0.2644	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	0/84 (0.00)	TZP_ALL	2/100 (2.00)	4.204 [0.205, 86.365] 0.5011	4.289 [0.203, 90.593] 0.5011	0.020 [-0.007, 0.047] 0.5011	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0497
<=8.5%	1/301 (0.33)	TZP_ALL	4/306 (1.31)	3.935 [0.442, 35.000] 0.3730	3.974 [0.442, 35.758] 0.3730	0.010 [-0.005, 0.024] 0.3730	
>8.5%	8/407 (1.97)	TZP_ALL	2/411 (0.49)	0.248 [0.053, 1.159] 0.0627	0.244 [0.051, 1.156] 0.0627	-0.015 [-0.030, 0.000] 0.0627	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8895
No	3/102 (2.94)	TZP_ALL	2/119 (1.68)	0.571 [0.097, 3.353] 0.6640	0.564 [0.092, 3.444] 0.6640	-0.013 [-0.053, 0.028] 0.6640	
Yes	6/606 (0.99)	TZP_ALL	4/598 (0.67)	0.676 [0.192, 2.382] 0.7529	0.673 [0.189, 2.398] 0.7529	-0.003 [-0.013, 0.007] 0.7529	
Baseline eGFR Group 1							0.3273

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/65 (1.54)	TZP_ALL	2/65 (3.08)	2.000 [0.186, 21.517] >.9999	2.032 [0.180, 22.975] >.9999	0.015 [-0.036, 0.067] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	8/643 (1.24)	TZP_ALL	4/652 (0.61)	0.493 [0.149, 1.629] 0.2615	0.490 [0.147, 1.635] 0.2615	-0.006 [-0.017, 0.004] 0.2615	
Duration of Diabetes							0.8329
>10 years	9/476 (1.89)	TZP_ALL	6/490 (1.22)	0.648 [0.232, 1.805] 0.4451	0.643 [0.227, 1.821] 0.4451	-0.007 [-0.022, 0.009] 0.4451	
Geographic Region 2							0.7159
Europe	5/219 (2.28)	TZP_ALL	2/224 (0.89)	0.391 [0.077, 1.994] 0.2803	0.386 [0.074, 2.009] 0.2803	-0.014 [-0.037, 0.009] 0.2803	
Latin America	4/406 (0.99)	TZP_ALL	4/409 (0.98)	0.993 [0.250, 3.942] >.9999	0.993 [0.247, 3.996] >.9999	0.000 [-0.014, 0.013] >.9999	
Insulin Optimization							0.6511

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	0/124 (0.00)	0.344 [0.014, 8.365] >.9999	0.341 [0.014, 8.460] >.9999	-0.008 [-0.023, 0.007] >.9999	
Yes (Group 1B/2)	8/580 (1.38)	TZP_ALL	6/593 (1.01)	0.734 [0.256, 2.101] 0.6014	0.731 [0.252, 2.119] 0.6014	-0.004 [-0.016, 0.009] 0.6014	
OECD Countries							0.8281
Non-OECD	5/437 (1.14)	TZP_ALL	3/445 (0.67)	0.589 [0.142, 2.450] 0.5022	0.586 [0.139, 2.469] 0.5022	-0.005 [-0.017, 0.008] 0.5022	
OECD	4/271 (1.48)	TZP_ALL	3/272 (1.10)	0.747 [0.169, 3.307] 0.7245	0.744 [0.165, 3.358] 0.7245	-0.004 [-0.023, 0.015] 0.7245	
Pooled Age Group 1							0.9258
<65 Years	7/479 (1.46)	TZP_ALL	5/499 (1.00)	0.686 [0.219, 2.146] 0.5718	0.682 [0.215, 2.165] 0.5718	-0.005 [-0.018, 0.009] 0.5718	
>=65 Years	2/229 (0.87)	TZP_ALL	1/218 (0.46)	0.525 [0.048, 5.751] >.9999	0.523 [0.047, 5.810] >.9999	-0.004 [-0.019, 0.011] >.9999	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Sex							0.8084
Female	5/396 (1.26)	TZP_ALL	4/426 (0.94)	0.744 [0.201, 2.750] 0.7450	0.741 [0.198, 2.780] 0.7450	-0.003 [-0.018, 0.011] 0.7450	
Male	4/312 (1.28)	TZP_ALL	2/291 (0.69)	0.536 [0.099, 2.905] 0.6871	0.533 [0.097, 2.931] 0.6871	-0.006 [-0.022, 0.010] 0.6871	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.  
 For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.  
 \*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_retino\_ae\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_retino\_ae\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Diabetic retinopathy complications - Proportion of patients with diabetic retinopathy complications (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 17:34 08MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Diabetic retinopathy complications ADVERSE EVENTS							
Overall	9/708 (1.27)	TZP_ALL	6/717 (0.84)	0.658 [0.236, 1.840] 0.4494	0.655 [0.232, 1.851] 0.4494	-0.004 [-0.015, 0.006] 0.4494	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.2830
N	5/505 (0.99)	TZP_ALL	5/497 (1.01)	1.016 [0.296, 3.488] >.9999	1.016 [0.292, 3.532] >.9999	0.000 [-0.012, 0.012] >.9999	
Y	4/203 (1.97)	TZP_ALL	1/220 (0.45)	0.231 [0.026, 2.047] 0.1991	0.227 [0.025, 2.050] 0.1991	-0.015 [-0.036, 0.006] 0.1991	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_retino\_ae\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_retino\_ae\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Anhang 4-I.7.8.8: Akute Erkrankungen der Gallenblase**

Acute gallbladder disease - Proportion of patients with acute gallbladder disease (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Acute gallbladder disease ADVERSE EVENTS							
Overall	3/708 (0.42)	TZP_ALL	12/717 (1.67)	3.950 [1.119, 13.937] 0.0343	4.000 [1.124, 14.236] 0.0343	0.012 [0.002, 0.023] 0.0343	
Baseline BMI Group 2							0.6777
<30 kg/m2	2/230 (0.87)	TZP_ALL	6/210 (2.86)	3.286 [0.670, 16.102] 0.1594	3.353 [0.669, 16.798] 0.1594	0.020 [-0.006, 0.045] 0.1594	
>=30 to <35 kg/m2	1/261 (0.38)	TZP_ALL	2/265 (0.75)	1.970 [0.180, 21.592] >.9999	1.977 [0.178, 21.938] >.9999	0.004 [-0.009, 0.017] >.9999	
>=35 kg/m2	0/217 (0.00)	TZP_ALL	4/242 (1.65)	8.072 [0.437, 149.071] 0.1256	8.208 [0.439, 153.326] 0.1256	0.017 [0.000, 0.033] 0.1256	
Baseline BMI Group 3							0.8742
<40 kg/m2	3/624 (0.48)	TZP_ALL	11/617 (1.78)	3.708 [1.040, 13.228] 0.0333	3.757 [1.043, 13.534] 0.0333	0.013 [0.001, 0.025] 0.0333	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Acute gallbladder disease - Proportion of patients with acute gallbladder disease (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	0/84 (0.00)	TZP_ALL	1/100 (1.00)	2.522 [0.104, 61.112] >.9999	2.548 [0.102, 63.366] >.9999	0.010 [-0.010, 0.030] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8652
<=8.5%	2/301 (0.66)	TZP_ALL	7/306 (2.29)	3.443 [0.721, 16.439] 0.1766	3.500 [0.721, 16.986] 0.1766	0.016 [-0.003, 0.035] 0.1766	
>8.5%	1/407 (0.25)	TZP_ALL	5/411 (1.22)	4.951 [0.581, 42.195] 0.2171	5.000 [0.582, 42.986] 0.2171	0.010 [-0.002, 0.021] 0.2171	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8356
No	0/102 (0.00)	TZP_ALL	2/119 (1.68)	4.289 [0.208, 88.311] 0.5007	4.362 [0.207, 91.905] 0.5007	0.017 [-0.006, 0.040] 0.5007	
Yes	3/606 (0.50)	TZP_ALL	10/598 (1.67)	3.378 [0.934, 12.213] 0.0546	3.418 [0.936, 12.483] 0.0546	0.012 [0.000, 0.023] 0.0546	
Baseline eGFR Group 1							0.7469

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Acute gallbladder disease - Proportion of patients with acute gallbladder disease (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL	2/65 (3.08)	5.000 [0.245, 102.148] 0.4961	5.157 [0.243, 109.549] 0.4961	0.031 [-0.011, 0.073] 0.4961	
>=60 mL/min/1.73m2	3/643 (0.47)	TZP_ALL	10/652 (1.53)	3.287 [0.909, 11.890] 0.0908	3.323 [0.910, 12.130] 0.0908	0.011 [0.000, 0.021] 0.0908	
Duration of Diabetes							0.4813
<=10 years	1/232 (0.43)	TZP_ALL	2/227 (0.88)	2.044 [0.187, 22.385] 0.6201	2.053 [0.185, 22.804] 0.6201	0.005 [-0.010, 0.019] 0.6201	
>10 years	2/476 (0.42)	TZP_ALL	10/490 (2.04)	4.857 [1.070, 22.052] 0.0376	4.938 [1.076, 22.654] 0.0376	0.016 [0.002, 0.030] 0.0376	
Geographic Region 2							0.7959
Europe	1/219 (0.46)	TZP_ALL	2/224 (0.89)	1.955 [0.179, 21.409] >.9999	1.964 [0.177, 21.817] >.9999	0.004 [-0.011, 0.020] >.9999	
Latin America	2/406 (0.49)	TZP_ALL	9/409 (2.20)	4.467 [0.971, 20.547] 0.0637	4.545 [0.976, 21.167] 0.0637	0.017 [0.001, 0.033] 0.0637	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Acute gallbladder disease - Proportion of patients with acute gallbladder disease (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	0/83 (0.00)	TZP_ALL	1/84 (1.19)	2.964 [0.123, 71.736] >.9999	3.000 [0.120, 74.706] >.9999	0.012 [-0.011, 0.035] >.9999	
Insulin Optimization							0.7247
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	3/124 (2.42)	3.097 [0.327, 29.371] 0.3642	3.149 [0.323, 30.687] 0.3642	0.016 [-0.015, 0.047] 0.3642	
Yes (Group 1B/2)	2/580 (0.34)	TZP_ALL	9/593 (1.52)	4.401 [0.955, 20.283] 0.0644	4.454 [0.958, 20.702] 0.0644	0.012 [0.001, 0.023] 0.0644	
OECD Countries							0.9244
Non-OECD	2/437 (0.46)	TZP_ALL	8/445 (1.80)	3.928 [0.839, 18.394] 0.1075	3.982 [0.841, 18.857] 0.1075	0.013 [0.000, 0.027] 0.1075	
OECD	1/271 (0.37)	TZP_ALL	4/272 (1.47)	3.985 [0.448, 35.426] 0.3727	4.030 [0.447, 36.290] 0.3727	0.011 [-0.005, 0.027] 0.3727	
Pooled Age Group 1							0.7408

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Acute gallbladder disease - Proportion of patients with acute gallbladder disease (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	2/479 (0.42)	TZP_ALL	9/499 (1.80)	4.320 [0.938, 19.890] 0.0646	4.381 [0.942, 20.380] 0.0646	0.014 [0.001, 0.027] 0.0646	
>=65 Years	1/229 (0.44)	TZP_ALL	3/218 (1.38)	3.151 [0.330, 30.066] 0.3614	3.181 [0.328, 30.820] 0.3614	0.009 [-0.008, 0.027] 0.3614	
Sex							0.3955
Female	1/396 (0.25)	TZP_ALL	8/426 (1.88)	7.437 [0.934, 59.191] 0.0392	7.560 [0.941, 60.718] 0.0392	0.016 [0.002, 0.030] 0.0392	
Male	2/312 (0.64)	TZP_ALL	4/291 (1.37)	2.144 [0.396, 11.619] 0.4362	2.160 [0.393, 11.884] 0.4362	0.007 [-0.009, 0.023] 0.4362	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_agd\_ae\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_agd\_ae\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Acute gallbladder disease - Proportion of patients with acute gallbladder disease (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:41 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Acute gallbladder disease ADVERSE EVENTS							
Overall	3/708 (0.42)	TZP_ALL	12/717 (1.67)	3.950 [1.119, 13.937] 0.0343	4.000 [1.124, 14.236] 0.0343	0.012 [0.002, 0.023] 0.0343	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6277
N	2/505 (0.40)	TZP_ALL	9/497 (1.81)	4.572 [0.993, 21.056] 0.0362	4.638 [0.997, 21.576] 0.0362	0.014 [0.001, 0.027] 0.0362	
Y	1/203 (0.49)	TZP_ALL	3/220 (1.36)	2.768 [0.290, 26.399] 0.6244	2.793 [0.288, 27.065] 0.6244	0.009 [-0.009, 0.027] 0.6244	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_agd\_ae\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_agd\_ae\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.7.8.9: Erkrankungen der Leber**

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders ADVERSE EVENTS							
Overall	16/708 (2.26)	TZP_ALL	26/717 (3.63)	1.605 [0.868, 2.965] 0.1582	1.627 [0.865, 3.061] 0.1582	0.014 [-0.004, 0.031] 0.1582	
Baseline BMI Group 2							0.8779
<30 kg/m2	6/230 (2.61)	TZP_ALL	9/210 (4.29)	1.643 [0.595, 4.537] 0.4325	1.672 [0.585, 4.779] 0.4325	0.017 [-0.018, 0.051] 0.4325	
>=30 to <35 kg/m2	6/261 (2.30)	TZP_ALL	8/265 (3.02)	1.313 [0.462, 3.733] 0.7878	1.323 [0.453, 3.867] 0.7878	0.007 [-0.020, 0.035] 0.7878	
>=35 kg/m2	4/217 (1.84)	TZP_ALL	9/242 (3.72)	2.018 [0.630, 6.458] 0.2694	2.057 [0.624, 6.777] 0.2694	0.019 [-0.011, 0.049] 0.2694	
Baseline BMI Group 3							0.3695
<40 kg/m2	13/624 (2.08)	TZP_ALL	23/617 (3.73)	1.789 [0.915, 3.500] 0.0924	1.820 [0.913, 3.626] 0.0924	0.016 [-0.002, 0.035] 0.0924	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	3/84 (3.57)	TZP_ALL	3/100 (3.00)	0.840 [0.174, 4.053] >.9999	0.835 [0.164, 4.250] >.9999	-0.006 [-0.058, 0.046] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.1063
<=8.5%	5/301 (1.66)	TZP_ALL	15/306 (4.90)	2.951 [1.086, 8.018] 0.0383	3.052 [1.095, 8.505] 0.0383	0.032 [0.004, 0.061] 0.0383	
>8.5%	11/407 (2.70)	TZP_ALL	11/411 (2.68)	0.990 [0.434, 2.258] >.9999	0.990 [0.424, 2.310] >.9999	0.000 [-0.022, 0.022] >.9999	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.2575
No	0/102 (0.00)	TZP_ALL	4/119 (3.36)	7.720 [0.421, 141.680] 0.1260	7.987 [0.425, 150.151] 0.1260	0.034 [0.001, 0.066] 0.1260	
Yes	16/606 (2.64)	TZP_ALL	22/598 (3.68)	1.393 [0.739, 2.627] 0.3263	1.408 [0.732, 2.709] 0.3263	0.010 [-0.009, 0.030] 0.3263	
Baseline eGFR Group 1							0.2950

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

4:38 21JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL	3/65 (4.62)	7.000 [0.369, 132.852] 0.2442	7.336 [0.371, 144.920] 0.2442	0.046 [-0.005, 0.097] 0.2442	
>=60 mL/min/1.73m2	16/643 (2.49)	TZP_ALL	23/652 (3.53)	1.418 [0.756, 2.658] 0.3298	1.433 [0.750, 2.738] 0.3298	0.010 [-0.008, 0.029] 0.3298	
Duration of Diabetes							0.5922
<=10 years	5/232 (2.16)	TZP_ALL	6/227 (2.64)	1.226 [0.380, 3.962] 0.7695	1.233 [0.371, 4.097] 0.7695	0.005 [-0.023, 0.033] 0.7695	
>10 years	11/476 (2.31)	TZP_ALL	20/490 (4.08)	1.766 [0.856, 3.646] 0.1444	1.799 [0.852, 3.796] 0.1444	0.018 [-0.004, 0.040] 0.1444	
Geographic Region 2							0.2943
Europe	7/219 (3.20)	TZP_ALL	6/224 (2.68)	0.838 [0.286, 2.454] 0.7853	0.834 [0.276, 2.521] 0.7853	-0.005 [-0.037, 0.026] 0.7853	
Latin America	9/406 (2.22)	TZP_ALL	17/409 (4.16)	1.875 [0.846, 4.157] 0.1619	1.913 [0.843, 4.343] 0.1619	0.019 [-0.005, 0.043] 0.1619	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

4:38 21JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	0/83 (0.00)	TZP_ALL	3/84 (3.57)	6.917 [0.363, 131.857] 0.2455	7.172 [0.365, 141.036] 0.2455	0.036 [-0.004, 0.075] 0.2455	
Insulin Optimization							0.2796
No (Group 1A)	2/128 (1.56)	TZP_ALL	7/124 (5.65)	3.613 [0.765, 17.055] 0.0986	3.769 [0.768, 18.511] 0.0986	0.041 [-0.005, 0.087] 0.0986	
Yes (Group 1B/2)	14/580 (2.41)	TZP_ALL	19/593 (3.20)	1.327 [0.672, 2.622] 0.4815	1.338 [0.665, 2.695] 0.4815	0.008 [-0.011, 0.027] 0.4815	
OECD Countries							0.2254
Non-OECD	8/437 (1.83)	TZP_ALL	18/445 (4.04)	2.210 [0.971, 5.028] 0.0716	2.261 [0.972, 5.255] 0.0716	0.022 [0.000, 0.044] 0.0716	
OECD	8/271 (2.95)	TZP_ALL	8/272 (2.94)	0.996 [0.379, 2.616] >.9999	0.996 [0.368, 2.694] >.9999	0.000 [-0.029, 0.028] >.9999	
Pooled Age Group 1							0.2460

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)

Page 5 of 5

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

4:38 21JUN2023

(safety analysis set: overall and by subgroups)

PDPM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	13/479 (2.71)	TZP_ALL	17/499 (3.41)	1.255 [0.616, 2.556] 0.5812	1.264 [0.607, 2.632] 0.5812	0.007 [-0.015, 0.028] 0.5812	
>=65 Years	3/229 (1.31)	TZP_ALL	9/218 (4.13)	3.151 [0.865, 11.487] 0.0815	3.244 [0.866, 12.145] 0.0815	0.028 [-0.002, 0.058] 0.0815	
Sex							0.1047
Female	5/396 (1.26)	TZP_ALL	16/426 (3.76)	2.975 [1.100, 8.044] 0.0268	3.052 [1.107, 8.410] 0.0268	0.025 [0.004, 0.046] 0.0268	
Male	11/312 (3.53)	TZP_ALL	10/291 (3.44)	0.975 [0.420, 2.261] >.9999	0.974 [0.407, 2.328] >.9999	-0.001 [-0.030, 0.028] >.9999	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_hepato\_ae\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_hepato\_ae\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hepatobiliary disorders - Proportion of patients with hepatobiliary disorders (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:42 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Hepatobiliary disorders ADVERSE EVENTS							
Overall	16/708 (2.26)	TZP_ALL	26/717 (3.63)	1.605 [0.868, 2.965] 0.1582	1.627 [0.865, 3.061] 0.1582	0.014 [-0.004, 0.031] 0.1582	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8788
N	13/505 (2.57)	TZP_ALL	21/497 (4.23)	1.641 [0.831, 3.242] 0.1652	1.670 [0.827, 3.373] 0.1652	0.017 [-0.006, 0.039] 0.1652	
Y	3/203 (1.48)	TZP_ALL	5/220 (2.27)	1.538 [0.372, 6.353] 0.7257	1.550 [0.366, 6.572] 0.7257	0.008 [-0.018, 0.034] 0.7257	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_hepato\_ae\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_hepato\_ae\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Anhang 4-I.7.8.10: Schwere gastrointestinale Ereignisse**

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 4:39 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	TZP arms arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Severe gastrointestinal events ADVERSE EVENTS							
Overall	2/708 (0.28)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	9.381 [2.193, 40.124] 0.0002	9.609 [2.230, 41.407] 0.0002	0.024 [0.011, 0.036] 0.0002	
Baseline BMI Group 2							0.1953
<30 kg/m2	0/230 (0.00)	TZP_ALL	8/210 (3.81)	18.615 [1.081, 320.543] 0.0025	19.351 [1.110, 337.353] 0.0025	0.038 [0.012, 0.064] 0.0025	
>=30 to <35 kg/m2	0/261 (0.00)	TZP_ALL	7/265 (2.64)	14.774 [0.848, 257.362] 0.0150	15.174 [0.862, 267.055] 0.0150	0.026 [0.007, 0.046] 0.0150	
>=35 kg/m2	2/217 (0.92)	TZP_ALL	4/242 (1.65)	1.793 [0.332, 9.695] 0.6883	1.807 [0.328, 9.963] 0.6883	0.007 [-0.013, 0.028] 0.6883	
Baseline BMI Group 3							0.0596
<40 kg/m2	1/624 (0.16)	TZP_ALL	18/617 (2.92)	18.204 [2.438, 135.945] <.0001	18.721 [2.491, 140.675] <.0001	0.028 [0.014, 0.041] <.0001	
>=40 kg/m2	1/84 (1.19)	TZP_ALL	1/100 (1.00)	0.840 [0.053, 13.227] >.9999	0.838 [0.052, 13.610] >.9999	-0.002 [-0.032, 0.028] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8034
<=8.5%	1/301 (0.33)	TZP_ALL	8/306 (2.61)	7.869 [0.990, 62.535] 0.0377	8.054 [1.001, 64.790] 0.0377	0.023 [0.004, 0.042] 0.0377	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 4:39 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	TZP arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>8.5%	1/407 (0.25)	TZP_ALL	11/411 (2.68)	10.893 [1.413, 83.985] 0.0060	11.165 [1.435, 86.882] 0.0060	0.024 [0.008, 0.041] 0.0060	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4875
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	6/119 (5.04)	5.143 [0.630, 42.015] 0.1268	5.363 [0.635, 45.306] 0.1268	0.041 [-0.003, 0.084] 0.1268	
Yes	1/606 (0.17)	TZP_ALL	13/598 (2.17)	13.174 [1.729, 100.389] 0.0009	13.444 [1.753, 103.099] 0.0009	0.020 [0.008, 0.032] 0.0009	
Baseline eGFR Group 1							0.1527
<60 mL/min/1.73m2	1/65 (1.54)	TZP_ALL	2/65 (3.08)	2.000 [0.186, 21.517] >.9999	2.032 [0.180, 22.975] >.9999	0.015 [-0.036, 0.067] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	1/643 (0.16)	TZP_ALL	17/652 (2.61)	16.765 [2.238, 125.607] 0.0001	17.187 [2.281, 129.534] 0.0001	0.025 [0.012, 0.037] 0.0001	
Duration of Diabetes							0.8013
<=10 years	0/232 (0.00)	TZP_ALL	4/227 (1.76)	9.198 [0.498, 169.862] 0.0590	9.362 [0.501, 174.899] 0.0590	0.018 [0.001, 0.035] 0.0590	
>10 years	2/476 (0.42)	TZP_ALL	15/490 (3.06)	7.286 [1.675, 31.687] 0.0022	7.484 [1.702, 32.907] 0.0022	0.026 [0.010, 0.043] 0.0022	
Geographic Region 2							0.2554

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 4:39 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	TZP arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Europe	0/219 (0.00)	TZP_ALL	3/224 (1.34)	6.844 [0.356, 131.726] 0.2484	6.937 [0.356, 135.084] 0.2484	0.013 [-0.002, 0.028] 0.2484	
Latin America	1/406 (0.25)	TZP_ALL	15/409 (3.67)	14.890 [1.976, 112.198] 0.0005	15.419 [2.027, 117.281] 0.0005	0.034 [0.015, 0.053] 0.0005	
US	1/83 (1.20)	TZP_ALL	1/84 (1.19)	0.988 [0.063, 15.536] >.9999	0.988 [0.061, 16.062] >.9999	0.000 [-0.033, 0.033] >.9999	
Insulin Optimization							0.5553
No (Group 1A)	0/128 (0.00)	TZP_ALL	6/124 (4.84)	13.418 [0.764, 235.670] 0.0133	14.097 [0.786, 252.956] 0.0133	0.048 [0.011, 0.086] 0.0133	
Yes (Group 1B/2)	2/580 (0.34)	TZP_ALL	13/593 (2.19)	6.358 [1.441, 28.048] 0.0071	6.478 [1.455, 28.832] 0.0071	0.018 [0.006, 0.031] 0.0071	
OECD Countries							0.9167
Non-OECD	1/437 (0.23)	TZP_ALL	9/445 (2.02)	8.838 [1.124, 69.467] 0.0208	9.000 [1.135, 71.341] 0.0208	0.018 [0.004, 0.032] 0.0208	
OECD	1/271 (0.37)	TZP_ALL	10/272 (3.68)	9.963 [1.284, 77.295] 0.0109	10.305 [1.310, 81.069] 0.0109	0.033 [0.010, 0.057] 0.0109	
Pooled Age Group 1							0.0626
<65 Years	0/479 (0.00)	TZP_ALL	16/499 (3.21)	31.679 [1.906, 526.548] <.0001	32.727 [1.958, 547.042] <.0001	0.032 [0.017, 0.048] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 4:39 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	TZP arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=65 Years	2/229 (0.87)	TZP_ALL	3/218 (1.38)	1.576 [0.266, 9.339] 0.6787	1.584 [0.262, 9.570] 0.6787	0.005 [-0.015, 0.025] 0.6787	
Sex							0.7653
Female	1/396 (0.25)	TZP_ALL	12/426 (2.82)	11.155 [1.457, 85.395] 0.0034	11.449 [1.482, 88.462] 0.0034	0.026 [0.009, 0.042] 0.0034	
Male	1/312 (0.32)	TZP_ALL	7/291 (2.41)	7.505 [0.929, 60.630] 0.0323	7.665 [0.937, 62.689] 0.0323	0.021 [0.002, 0.040] 0.0323	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_sevgi\_ae\_2arm.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_sevgi\_ae\_2arm.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Severe gastrointestinal events - Proportion of patients with severe gastrointestinal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:41 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	TZP arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Severe gastrointestinal events ADVERSE EVENTS							
Overall	2/708 (0.28)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	9.381 [2.193, 40.124] 0.0002	9.609 [2.230, 41.407] 0.0002	0.024 [0.011, 0.036] 0.0002	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0665
N	1/505 (0.20)	TZP_ALL	18/497 (3.62)	18.290 [2.451, 136.483] <.0001	18.939 [2.519, 142.423] <.0001	0.034 [0.017, 0.051] <.0001	
Y	1/203 (0.49)	TZP_ALL	1/220 (0.45)	0.923 [0.058, 14.655] >.9999	0.922 [0.057, 14.844] >.9999	0.000 [-0.013, 0.013] >.9999	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_sevgi\_ae\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_sevgi\_ae\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.7.8.11: Akute renale Ereignisse**

Acute renal events - Proportion of patients with acute renal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	TZP arms arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Acute renal events ADVERSE EVENTS							
Overall	8/708 (1.13)	TZP_ALL	5/717 (0.70)	0.617 [0.203, 1.877] 0.4191	0.614 [0.200, 1.887] 0.4191	-0.004 [-0.014, 0.006] 0.4191	
Baseline BMI Group 2							0.4901
<30 kg/m2	2/230 (0.87)	TZP_ALL	0/210 (0.00)	0.219 [0.011, 4.536] 0.4999	0.217 [0.010, 4.548] 0.4999	-0.009 [-0.021, 0.003] 0.4999	
>=30 to <35 kg/m2	2/261 (0.77)	TZP_ALL	3/265 (1.13)	1.477 [0.249, 8.769] >.9999	1.483 [0.246, 8.947] >.9999	0.004 [-0.013, 0.020] >.9999	
>=35 kg/m2	4/217 (1.84)	TZP_ALL	2/242 (0.83)	0.448 [0.083, 2.424] 0.4283	0.444 [0.080, 2.447] 0.4283	-0.010 [-0.031, 0.011] 0.4283	
Baseline BMI Group 3							0.3231
<40 kg/m2	6/624 (0.96)	TZP_ALL	5/617 (0.81)	0.843 [0.259, 2.747] >.9999	0.842 [0.255, 2.772] >.9999	-0.002 [-0.012, 0.009] >.9999	
>=40 kg/m2	2/84 (2.38)	TZP_ALL	0/100 (0.00)	0.168 [0.008, 3.455] 0.2071	0.164 [0.008, 3.468] 0.2071	-0.024 [-0.056, 0.009] 0.2071	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.5801
<=8.5%	2/301 (0.66)	TZP_ALL	2/306 (0.65)	0.984 [0.139, 6.938] >.9999	0.984 [0.138, 7.028] >.9999	0.000 [-0.013, 0.013] >.9999	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Acute renal events - Proportion of patients with acute renal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	TZP arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>8.5%	6/407 (1.47)	TZP_ALL	3/411 (0.73)	0.495 [0.125, 1.966] 0.3389	0.491 [0.122, 1.978] 0.3389	-0.007 [-0.022, 0.007] 0.3389	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7935
No	2/102 (1.96)	TZP_ALL	1/119 (0.84)	0.429 [0.039, 4.658] 0.5965	0.424 [0.038, 4.742] 0.5965	-0.011 [-0.043, 0.020] 0.5965	
Yes	6/606 (0.99)	TZP_ALL	4/598 (0.67)	0.676 [0.192, 2.382] 0.7529	0.673 [0.189, 2.398] 0.7529	-0.003 [-0.013, 0.007] 0.7529	
Baseline eGFR Group 1							0.5764
<60 mL/min/1.73m2	3/65 (4.62)	TZP_ALL	1/65 (1.54)	0.333 [0.036, 3.121] 0.6191	0.323 [0.033, 3.189] 0.6191	-0.031 [-0.090, 0.028] 0.6191	
>=60 mL/min/1.73m2	5/643 (0.78)	TZP_ALL	4/652 (0.61)	0.789 [0.213, 2.925] 0.7515	0.788 [0.211, 2.947] 0.7515	-0.002 [-0.011, 0.007] 0.7515	
Duration of Diabetes							0.2757
<=10 years	1/232 (0.43)	TZP_ALL	2/227 (0.88)	2.044 [0.187, 22.385] 0.6201	2.053 [0.185, 22.804] 0.6201	0.005 [-0.010, 0.019] 0.6201	
>10 years	7/476 (1.47)	TZP_ALL	3/490 (0.61)	0.416 [0.108, 1.601] 0.2180	0.413 [0.106, 1.606] 0.2180	-0.009 [-0.021, 0.004] 0.2180	
Geographic Region 2							0.8069



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Acute renal events - Proportion of patients with acute renal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	TZP arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Europe	3/219 (1.37)	TZP_ALL	2/224 (0.89)	0.652 [0.110, 3.863] 0.6826	0.649 [0.107, 3.920] 0.6826	-0.005 [-0.024, 0.015] 0.6826	
Latin America	2/406 (0.49)	TZP_ALL	2/409 (0.49)	0.993 [0.141, 7.013] >.9999	0.993 [0.139, 7.081] >.9999	0.000 [-0.010, 0.010] >.9999	
US	3/83 (3.61)	TZP_ALL	1/84 (1.19)	0.329 [0.035, 3.102] 0.3674	0.321 [0.033, 3.153] 0.3674	-0.024 [-0.071, 0.022] 0.3674	
Insulin Optimization							0.6637
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	1.032 [0.065, 16.322] >.9999	1.033 [0.064, 16.691] >.9999	0.000 [-0.022, 0.022] >.9999	
Yes (Group 1B/2)	7/580 (1.21)	TZP_ALL	4/593 (0.67)	0.559 [0.164, 1.899] 0.3805	0.556 [0.162, 1.909] 0.3805	-0.005 [-0.016, 0.006] 0.3805	
OECD Countries							0.2978
Non-OECD	1/437 (0.23)	TZP_ALL	2/445 (0.45)	1.964 [0.179, 21.581] >.9999	1.968 [0.178, 21.787] >.9999	0.002 [-0.005, 0.010] >.9999	
OECD	7/271 (2.58)	TZP_ALL	3/272 (1.10)	0.427 [0.112, 1.634] 0.2218	0.421 [0.108, 1.644] 0.2218	-0.015 [-0.037, 0.008] 0.2218	
Pooled Age Group 1							0.8135
<65 Years	4/479 (0.84)	TZP_ALL	3/499 (0.60)	0.720 [0.162, 3.200] 0.7204	0.718 [0.160, 3.226] 0.7204	-0.002 [-0.013, 0.008] 0.7204	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Acute renal events - Proportion of patients with acute renal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 4:38 21JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	TZP arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=65 Years	4/229 (1.75)	TZP_ALL	2/218 (0.92)	0.525 [0.097, 2.839] 0.6860	0.521 [0.094, 2.873] 0.6860	-0.008 [-0.029, 0.013] 0.6860	
Sex							0.2987
Female	2/396 (0.51)	TZP_ALL	3/426 (0.70)	1.394 [0.234, 8.301] >.9999	1.397 [0.232, 8.406] >.9999	0.002 [-0.009, 0.013] >.9999	
Male	6/312 (1.92)	TZP_ALL	2/291 (0.69)	0.357 [0.073, 1.757] 0.2882	0.353 [0.071, 1.763] 0.2882	-0.012 [-0.030, 0.006] 0.2882	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_renal\_ae\_2arm.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_renal\_ae\_2arm.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Acute renal events - Proportion of patients with acute renal events (any TEAE)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 17:34 08MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	TZP arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD Acute renal events ADVERSE EVENTS							
Overall	8/708 (1.13)	TZP_ALL	5/717 (0.70)	0.617 [0.203, 1.877] 0.4191	0.614 [0.200, 1.887] 0.4191	-0.004 [-0.014, 0.006] 0.4191	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.2084
N	5/505 (0.99)	TZP_ALL	5/497 (1.01)	1.016 [0.296, 3.488] >.9999	1.016 [0.292, 3.532] >.9999	0.000 [-0.012, 0.012] >.9999	
Y	3/203 (1.48)	TZP_ALL	0/220 (0.00)	0.132 [0.007, 2.537] 0.1097	0.130 [0.007, 2.530] 0.1097	-0.015 [-0.031, 0.002] 0.1097	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aesi\_renal\_ae\_2arm\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aesi\_renal\_ae\_2arm\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Anhang 4-I.7.9: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

**Anhang 4-I.7.9.1: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC**

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 24  
 6:43 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Gastrointestinal disorders							
Overall	61/708 (8.62)	TZP_ALL	303/717 (42.26)	4.905 [3.802, 6.328] <.0001	7.763 [5.742, 10.494] <.0001	0.336 [0.295, 0.378] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.1117
<30 kg/m2	19/230 (8.26)	TZP_ALL	104/210 (49.52)	5.995 [3.816, 9.419] <.0001	10.896 [6.338, 18.731] <.0001	0.413 [0.336, 0.489] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	19/261 (7.28)	TZP_ALL	108/265 (40.75)	5.598 [3.546, 8.839] <.0001	8.762 [5.171, 14.846] <.0001	0.335 [0.268, 0.402] <.0001	
>=35 kg/m2	23/217 (10.60)	TZP_ALL	91/242 (37.60)	3.548 [2.333, 5.395] <.0001	5.083 [3.069, 8.418] <.0001	0.270 [0.197, 0.344] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.0354
<40 kg/m2	50/624 (8.01)	TZP_ALL	267/617 (43.27)	5.401 [4.079, 7.151] <.0001	8.758 [6.296, 12.181] <.0001	0.353 [0.308, 0.397] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	11/84 (13.10)	TZP_ALL	36/100 (36.00)	2.749 [1.494, 5.058] 0.0004	3.733 [1.756, 7.935] 0.0004	0.229 [0.110, 0.348] 0.0004	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.9670
<=8.5%	24/301 (7.97)	TZP_ALL	124/306 (40.52)	5.082 [3.383, 7.636] <.0001	7.864 [4.888, 12.650] <.0001	0.325 [0.263, 0.388] <.0001	
>8.5%	37/407 (9.09)	TZP_ALL	179/411 (43.55)	4.791 [3.457, 6.639] <.0001	7.716 [5.223, 11.397] <.0001	0.345 [0.289, 0.400] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5710
No	10/102 (9.80)	TZP_ALL	61/119 (51.26)	5.229 [2.829, 9.663] <.0001	9.676 [4.593, 20.383] <.0001	0.415 [0.308, 0.521] <.0001	
Yes	51/606 (8.42)	TZP_ALL	242/598 (40.47)	4.809 [3.634, 6.363] <.0001	7.398 [5.318, 10.290] <.0001	0.321 [0.275, 0.366] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.3507

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	4/65 (6.15)	TZP_ALL	31/65 (47.69)	7.750 [2.900, 20.709] <.0001	13.904 [4.525, 42.726] <.0001	0.415 [0.281, 0.550] <.0001	
>=60 mL/min/1.73m2	57/643 (8.86)	TZP_ALL	272/652 (41.72)	4.706 [3.614, 6.127] <.0001	7.359 [5.379, 10.067] <.0001	0.329 [0.285, 0.372] <.0001	
Duration of Diabetes							0.9251
<=10 years	18/232 (7.76)	TZP_ALL	89/227 (39.21)	5.053 [3.151, 8.104] <.0001	7.667 [4.424, 13.288] <.0001	0.314 [0.242, 0.387] <.0001	
>10 years	43/476 (9.03)	TZP_ALL	214/490 (43.67)	4.835 [3.573, 6.541] <.0001	7.808 [5.444, 11.198] <.0001	0.346 [0.295, 0.397] <.0001	
Geographic Region 2							0.0963
Europe	18/219 (8.22)	TZP_ALL	72/224 (32.14)	3.911 [2.416, 6.331] <.0001	5.289 [3.028, 9.240] <.0001	0.239 [0.168, 0.310] <.0001	
Latin America	33/406 (8.13)	TZP_ALL	195/409 (47.68)	5.866 [4.165, 8.261] <.0001	10.299 [6.867, 15.448] <.0001	0.395 [0.340, 0.451] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	10/83 (12.05)	TZP_ALL	36/84 (42.86)	3.557 [1.892, 6.689] <.0001	5.475 [2.486, 12.059] <.0001	0.308 [0.181, 0.435] <.0001	
Insulin Optimization							0.0352
No (Group 1A)	3/128 (2.34)	TZP_ALL	49/124 (39.52)	16.860 [5.396, 52.679] <.0001	27.222 [8.196, 90.412] <.0001	0.372 [0.282, 0.462] <.0001	
Yes (Group 1B/2)	58/580 (10.00)	TZP_ALL	254/593 (42.83)	4.283 [3.299, 5.562] <.0001	6.743 [4.915, 9.252] <.0001	0.328 [0.282, 0.375] <.0001	
OECD Countries							0.0187
Non-OECD	30/437 (6.86)	TZP_ALL	195/445 (43.82)	6.383 [4.449, 9.158] <.0001	10.582 [6.985, 16.031] <.0001	0.370 [0.318, 0.421] <.0001	
OECD	31/271 (11.44)	TZP_ALL	108/272 (39.71)	3.471 [2.416, 4.986] <.0001	5.098 [3.264, 7.964] <.0001	0.283 [0.213, 0.352] <.0001	
Pooled Age Group 1							0.3940

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 24

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	40/479 (8.35)	TZP_ALL	217/499 (43.49)	5.208 [3.808, 7.122] <.0001	8.445 [5.840, 12.214] <.0001	0.351 [0.301, 0.401] <.0001	
>=65 Years	21/229 (9.17)	TZP_ALL	86/218 (39.45)	4.302 [2.772, 6.677] <.0001	6.453 [3.819, 10.904] <.0001	0.303 [0.228, 0.378] <.0001	
Sex							0.8008
Female	41/396 (10.35)	TZP_ALL	198/426 (46.48)	4.489 [3.302, 6.104] <.0001	7.519 [5.167, 10.942] <.0001	0.361 [0.305, 0.417] <.0001	
Male	20/312 (6.41)	TZP_ALL	105/291 (36.08)	5.629 [3.587, 8.834] <.0001	8.242 [4.938, 13.757] <.0001	0.297 [0.235, 0.358] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Infections and infestations							
Overall	204/708 (28.81)	TZP_ALL	159/717 (22.18)	0.770 [0.643, 0.921] 0.0043	0.704 [0.554, 0.895] 0.0043	-0.066 [-0.112, -0.021] 0.0043	
Baseline BMI Group 2							0.0669



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<30 kg/m2	72/230 (31.30)	TZP_ALL	44/210 (20.95)	0.669 [0.484, 0.926] 0.0170	0.582 [0.377, 0.897] 0.0170	-0.104 [-0.185, -0.022] 0.0170	
>=30 to <35 kg/m2	76/261 (29.12)	TZP_ALL	50/265 (18.87)	0.648 [0.474, 0.886] 0.0078	0.566 [0.377, 0.851] 0.0078	-0.103 [-0.175, -0.030] 0.0078	
>=35 kg/m2	56/217 (25.81)	TZP_ALL	65/242 (26.86)	1.041 [0.766, 1.415] 0.8324	1.056 [0.696, 1.601] 0.8324	0.011 [-0.070, 0.091] 0.8324	
Baseline BMI Group 3							0.5808
<40 kg/m2	181/624 (29.01)	TZP_ALL	135/617 (21.88)	0.754 [0.622, 0.915] 0.0042	0.686 [0.530, 0.887] 0.0042	-0.071 [-0.120, -0.023] 0.0042	
>=40 kg/m2	23/84 (27.38)	TZP_ALL	24/100 (24.00)	0.877 [0.535, 1.435] 0.6149	0.838 [0.431, 1.627] 0.6149	-0.034 [-0.161, 0.093] 0.6149	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.5182
<=8.5%	82/301 (27.24)	TZP_ALL	59/306 (19.28)	0.708 [0.527, 0.950] 0.0213	0.638 [0.436, 0.934] 0.0213	-0.080 [-0.147, -0.013] 0.0213	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

Page 7 of 24

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

6:43 22JUN2023

(safety analysis set: overall and by subgroups)

PDFM

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>8.5%	122/407 (29.98)	TZP_ALL	100/411 (24.33)	0.812 [0.647, 1.018] 0.0711	0.751 [0.551, 1.024] 0.0711	-0.056 [-0.117, 0.004] 0.0711	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.1334
No	26/102 (25.49)	TZP_ALL	32/119 (26.89)	1.055 [0.676, 1.646] 0.8786	1.075 [0.589, 1.963] 0.8786	0.014 [-0.102, 0.130] 0.8786	
Yes	178/606 (29.37)	TZP_ALL	127/598 (21.24)	0.723 [0.593, 0.881] 0.0014	0.648 [0.499, 0.843] 0.0014	-0.081 [-0.130, -0.032] 0.0014	
Baseline eGFR Group 1							0.4942
<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	16/65 (24.62)	TZP_ALL	15/65 (23.08)	0.938 [0.507, 1.734] >.9999	0.919 [0.410, 2.059] >.9999	-0.015 [-0.162, 0.131] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	188/643 (29.24)	TZP_ALL	144/652 (22.09)	0.755 [0.626, 0.911] 0.0034	0.686 [0.534, 0.882] 0.0034	-0.072 [-0.119, -0.024] 0.0034	
Duration of Diabetes							0.6448

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<=10 years	65/232 (28.02)	TZP_ALL	52/227 (22.91)	0.818 [0.596, 1.121] 0.2389	0.763 [0.501, 1.164] 0.2389	-0.051 [-0.131, 0.028] 0.2389	
>10 years	139/476 (29.20)	TZP_ALL	107/490 (21.84)	0.748 [0.601, 0.930] 0.0097	0.677 [0.506, 0.907] 0.0097	-0.074 [-0.128, -0.019] 0.0097	
Geographic Region 2							0.2091
Europe	66/219 (30.14)	TZP_ALL	47/224 (20.98)	0.696 [0.503, 0.963] 0.0295	0.616 [0.400, 0.948] 0.0295	-0.092 [-0.172, -0.011] 0.0295	
Latin America	119/406 (29.31)	TZP_ALL	89/409 (21.76)	0.742 [0.585, 0.942] 0.0158	0.671 [0.488, 0.921] 0.0158	-0.075 [-0.135, -0.016] 0.0158	
US	19/83 (22.89)	TZP_ALL	23/84 (27.38)	1.196 [0.707, 2.025] 0.5933	1.270 [0.630, 2.562] 0.5933	0.045 [-0.086, 0.176] 0.5933	
Insulin Optimization							0.0258
No (Group 1A)	25/128 (19.53)	TZP_ALL	30/124 (24.19)	1.239 [0.774, 1.982] 0.4460	1.315 [0.722, 2.396] 0.4460	0.047 [-0.055, 0.149] 0.4460	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes (Group 1B/2)	179/580 (30.86)	TZP_ALL	129/593 (21.75)	0.705 [0.580, 0.857] 0.0004	0.623 [0.479, 0.810] 0.0004	-0.091 [-0.141, -0.041] 0.0004	
OECD Countries							0.1553
Non-OECD	120/437 (27.46)	TZP_ALL	83/445 (18.65)	0.679 [0.531, 0.869] 0.0023	0.606 [0.441, 0.832] 0.0023	-0.088 [-0.143, -0.033] 0.0023	
OECD	84/271 (31.00)	TZP_ALL	76/272 (27.94)	0.901 [0.695, 1.170] 0.4525	0.863 [0.597, 1.249] 0.4525	-0.031 [-0.107, 0.046] 0.4525	
Pooled Age Group 1							0.8710
<65 Years	152/479 (31.73)	TZP_ALL	121/499 (24.25)	0.764 [0.624, 0.936] 0.0102	0.689 [0.520, 0.912] 0.0102	-0.075 [-0.131, -0.019] 0.0102	
>=65 Years	52/229 (22.71)	TZP_ALL	38/218 (17.43)	0.768 [0.528, 1.117] 0.1943	0.719 [0.451, 1.146] 0.1943	-0.053 [-0.127, 0.021] 0.1943	
Sex							0.5985

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Female	129/396 (32.58)	TZP_ALL	103/426 (24.18)	0.742 [0.596, 0.925] 0.0084	0.660 [0.486, 0.896] 0.0084	-0.084 [-0.145, -0.022] 0.0084	
Male	75/312 (24.04)	TZP_ALL	56/291 (19.24)	0.801 [0.589, 1.088] 0.1671	0.753 [0.510, 1.113] 0.1671	-0.048 [-0.114, 0.018] 0.1671	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Investigations							
Overall	37/708 (5.23)	TZP_ALL	68/717 (9.48)	1.815 [1.233, 2.672] 0.0023	1.900 [1.255, 2.877] 0.0023	0.043 [0.016, 0.070] 0.0023	
Baseline BMI Group 2							0.7010
<30 kg/m2	11/230 (4.78)	TZP_ALL	23/210 (10.95)	2.290 [1.144, 4.583] 0.0195	2.449 [1.163, 5.156] 0.0195	0.062 [0.011, 0.112] 0.0195	
>=30 to <35 kg/m2	12/261 (4.60)	TZP_ALL	21/265 (7.92)	1.724 [0.866, 3.431] 0.1498	1.786 [0.860, 3.709] 0.1498	0.033 [-0.008, 0.075] 0.1498	
>=35 kg/m2	14/217 (6.45)	TZP_ALL	24/242 (9.92)	1.537 [0.816, 2.895] 0.2348	1.596 [0.804, 3.171] 0.2348	0.035 [-0.015, 0.085] 0.2348	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline BMI Group 3							0.9841
<40 kg/m2	33/624 (5.29)	TZP_ALL	59/617 (9.56)	1.808 [1.198, 2.728] 0.0047	1.894 [1.218, 2.945] 0.0047	0.043 [0.014, 0.072] 0.0047	
>=40 kg/m2	4/84 (4.76)	TZP_ALL	9/100 (9.00)	1.890 [0.604, 5.919] 0.3879	1.978 [0.587, 6.670] 0.3879	0.042 [-0.030, 0.115] 0.3879	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.0543
<=8.5%	13/301 (4.32)	TZP_ALL	37/306 (12.09)	2.800 [1.519, 5.161] 0.0006	3.047 [1.585, 5.857] 0.0006	0.078 [0.035, 0.121] 0.0006	
>8.5%	24/407 (5.90)	TZP_ALL	31/411 (7.54)	1.279 [0.764, 2.141] 0.4027	1.302 [0.750, 2.260] 0.4027	0.016 [-0.018, 0.051] 0.4027	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3277
No	3/102 (2.94)	TZP_ALL	12/119 (10.08)	3.429 [0.995, 11.815] 0.0574	3.701 [1.014, 13.503] 0.0574	0.071 [0.008, 0.135] 0.0574	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 24

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes	34/606 (5.61)	TZP_ALL	56/598 (9.36)	1.669 [1.107, 2.517] 0.0156	1.738 [1.117, 2.704] 0.0156	0.038 [0.008, 0.067] 0.0156	
Baseline eGFR Group 1							0.4465
<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	3/65 (4.62)	TZP_ALL	9/65 (13.85)	3.000 [0.850, 10.583] 0.1271	3.321 [0.856, 12.885] 0.1271	0.092 [-0.006, 0.191] 0.1271	
>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	34/643 (5.29)	TZP_ALL	59/652 (9.05)	1.711 [1.138, 2.573] 0.0096	1.782 [1.151, 2.759] 0.0096	0.038 [0.010, 0.066] 0.0096	
Duration of Diabetes							0.4281
<=10 years	9/232 (3.88)	TZP_ALL	21/227 (9.25)	2.385 [1.116, 5.095] 0.0232	2.526 [1.131, 5.641] 0.0232	0.054 [0.009, 0.099] 0.0232	
>10 years	28/476 (5.88)	TZP_ALL	47/490 (9.59)	1.631 [1.039, 2.559] 0.0403	1.698 [1.044, 2.760] 0.0403	0.037 [0.004, 0.071] 0.0403	
Geographic Region 2							0.6184

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 13 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Europe	9/219 (4.11)	TZP_ALL	23/224 (10.27)	2.499 [1.183, 5.278] 0.0161	2.670 [1.206, 5.910] 0.0161	0.062 [0.014, 0.109] 0.0161	
Latin America	19/406 (4.68)	TZP_ALL	30/409 (7.33)	1.567 [0.897, 2.738] 0.1400	1.612 [0.892, 2.914] 0.1400	0.027 [-0.006, 0.059] 0.1400	
US	9/83 (10.84)	TZP_ALL	15/84 (17.86)	1.647 [0.763, 3.552] 0.2701	1.787 [0.735, 4.349] 0.2701	0.070 [-0.036, 0.176] 0.2701	
Insulin Optimization							0.9699
No (Group 1A)	6/128 (4.69)	TZP_ALL	11/124 (8.87)	1.892 [0.722, 4.960] 0.2157	1.979 [0.709, 5.528] 0.2157	0.042 [-0.020, 0.104] 0.2157	
Yes (Group 1B/2)	31/580 (5.34)	TZP_ALL	57/593 (9.61)	1.798 [1.179, 2.743] 0.0056	1.883 [1.197, 2.963] 0.0056	0.043 [0.013, 0.073] 0.0056	
OECD Countries							0.7947
Non-OECD	22/437 (5.03)	TZP_ALL	39/445 (8.76)	1.741 [1.050, 2.886] 0.0334	1.812 [1.056, 3.110] 0.0334	0.037 [0.004, 0.071] 0.0334	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 14 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
OECD	15/271 (5.54)	TZP_ALL	29/272 (10.66)	1.926 [1.057, 3.511] 0.0399	2.037 [1.066, 3.892] 0.0399	0.051 [0.006, 0.097] 0.0399	
Pooled Age Group 1							0.2381
<65 Years	29/479 (6.05)	TZP_ALL	47/499 (9.42)	1.556 [0.996, 2.429] 0.0559	1.614 [0.998, 2.610] 0.0559	0.034 [0.000, 0.067] 0.0559	
>=65 Years	8/229 (3.49)	TZP_ALL	21/218 (9.63)	2.757 [1.248, 6.093] 0.0115	2.945 [1.276, 6.798] 0.0115	0.061 [0.016, 0.107] 0.0115	
Sex							0.4635
Female	18/396 (4.55)	TZP_ALL	31/426 (7.28)	1.601 [0.910, 2.815] 0.1064	1.648 [0.907, 2.996] 0.1064	0.027 [-0.005, 0.059] 0.1064	
Male	19/312 (6.09)	TZP_ALL	37/291 (12.71)	2.088 [1.229, 3.546] 0.0072	2.246 [1.260, 4.005] 0.0072	0.066 [0.020, 0.113] 0.0072	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 15 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	81/708 (11.44)	TZP_ALL	123/717 (17.15)	1.499 [1.156, 1.946] 0.0024	1.603 [1.185, 2.168] 0.0024	0.057 [0.021, 0.093] 0.0024	
Baseline BMI Group 2							0.0491
<30 kg/m2	30/230 (13.04)	TZP_ALL	45/210 (21.43)	1.643 [1.077, 2.506] 0.0223	1.818 [1.096, 3.015] 0.0223	0.084 [0.013, 0.154] 0.0223	
>=30 to <35 kg/m2	23/261 (8.81)	TZP_ALL	49/265 (18.49)	2.098 [1.318, 3.340] 0.0014	2.347 [1.384, 3.982] 0.0014	0.097 [0.039, 0.155] 0.0014	
>=35 kg/m2	28/217 (12.90)	TZP_ALL	29/242 (11.98)	0.929 [0.571, 1.510] 0.7786	0.919 [0.528, 1.601] 0.7786	-0.009 [-0.070, 0.051] 0.7786	
Baseline BMI Group 3							0.1899
<40 kg/m2	71/624 (11.38)	TZP_ALL	112/617 (18.15)	1.595 [1.211, 2.102] 0.0008	1.727 [1.253, 2.381] 0.0008	0.068 [0.028, 0.107] 0.0008	
>=40 kg/m2	10/84 (11.90)	TZP_ALL	11/100 (11.00)	0.924 [0.413, 2.068] >.9999	0.915 [0.368, 2.273] >.9999	-0.009 [-0.102, 0.083] >.9999	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 16 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.5863
<=8.5%	29/301 (9.63)	TZP_ALL	49/306 (16.01)	1.662 [1.080, 2.557] 0.0211	1.788 [1.096, 2.919] 0.0211	0.064 [0.011, 0.117] 0.0211	
>8.5%	52/407 (12.78)	TZP_ALL	74/411 (18.00)	1.409 [1.016, 1.955] 0.0420	1.499 [1.020, 2.202] 0.0420	0.052 [0.003, 0.102] 0.0420	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3160
No	16/102 (15.69)	TZP_ALL	21/119 (17.65)	1.125 [0.621, 2.038] 0.7216	1.152 [0.565, 2.347] 0.7216	0.020 [-0.079, 0.118] 0.7216	
Yes	65/606 (10.73)	TZP_ALL	102/598 (17.06)	1.590 [1.190, 2.125] 0.0015	1.712 [1.226, 2.391] 0.0015	0.063 [0.024, 0.102] 0.0015	
Baseline eGFR Group 1							0.8741
<60 mL/min/1.73m2	7/65 (10.77)	TZP_ALL	10/65 (15.38)	1.429 [0.579, 3.523] 0.6040	1.506 [0.536, 4.236] 0.6040	0.046 [-0.069, 0.162] 0.6040	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 17 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	74/643 (11.51)	TZP_ALL	113/652 (17.33)	1.506 [1.147, 1.977] 0.0034	1.612 [1.175, 2.211] 0.0034	0.058 [0.020, 0.096] 0.0034	
Duration of Diabetes							0.7007
<=10 years	22/232 (9.48)	TZP_ALL	30/227 (13.22)	1.394 [0.830, 2.341] 0.2394	1.454 [0.811, 2.605] 0.2394	0.037 [-0.021, 0.095] 0.2394	
>10 years	59/476 (12.39)	TZP_ALL	93/490 (18.98)	1.531 [1.133, 2.069] 0.0060	1.656 [1.162, 2.359] 0.0060	0.066 [0.020, 0.111] 0.0060	
Geographic Region 2							0.1915
Europe	19/219 (8.68)	TZP_ALL	20/224 (8.93)	1.029 [0.565, 1.875] >.9999	1.032 [0.535, 1.992] >.9999	0.003 [-0.050, 0.055] >.9999	
Latin America	54/406 (13.30)	TZP_ALL	94/409 (22.98)	1.728 [1.273, 2.345] 0.0004	1.945 [1.347, 2.809] 0.0004	0.097 [0.044, 0.149] 0.0004	
US	8/83 (9.64)	TZP_ALL	9/84 (10.71)	1.112 [0.451, 2.742] >.9999	1.125 [0.412, 3.073] >.9999	0.011 [-0.081, 0.102] >.9999	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 18 of 24

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Insulin Optimization							0.2152
No (Group 1A)	8/128 (6.25)	TZP_ALL	19/124 (15.32)	2.452 [1.115, 5.393] 0.0246	2.714 [1.141, 6.457] 0.0246	0.091 [0.015, 0.167] 0.0246	
Yes (Group 1B/2)	73/580 (12.59)	TZP_ALL	104/593 (17.54)	1.393 [1.057, 1.837] 0.0182	1.477 [1.068, 2.042] 0.0182	0.050 [0.009, 0.090] 0.0182	
OECD Countries							0.0719
Non-OECD	48/437 (10.98)	TZP_ALL	87/445 (19.55)	1.780 [1.284, 2.468] 0.0005	1.969 [1.346, 2.881] 0.0005	0.086 [0.039, 0.133] 0.0005	
OECD	33/271 (12.18)	TZP_ALL	36/272 (13.24)	1.087 [0.699, 1.690] 0.7968	1.100 [0.664, 1.824] 0.7968	0.011 [-0.045, 0.067] 0.7968	
Pooled Age Group 1							0.2846
<65 Years	62/479 (12.94)	TZP_ALL	88/499 (17.64)	1.362 [1.010, 1.839] 0.0506	1.440 [1.012, 2.048] 0.0506	0.047 [0.002, 0.092] 0.0506	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 19 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=65 Years	19/229 (8.30)	TZP_ALL	35/218 (16.06)	1.935 [1.143, 3.277] 0.0135	2.114 [1.169, 3.824] 0.0135	0.078 [0.017, 0.138] 0.0135	
Sex							0.7743
Female	49/396 (12.37)	TZP_ALL	76/426 (17.84)	1.442 [1.034, 2.010] 0.0324	1.538 [1.043, 2.268] 0.0324	0.055 [0.006, 0.103] 0.0324	
Male	32/312 (10.26)	TZP_ALL	47/291 (16.15)	1.575 [1.035, 2.396] 0.0397	1.685 [1.042, 2.726] 0.0397	0.059 [0.005, 0.113] 0.0397	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Skin and subcutaneous tissue disorders							
Overall	13/708 (1.84)	TZP_ALL	37/717 (5.16)	2.810 [1.507, 5.242] 0.0008	2.909 [1.533, 5.521] 0.0008	0.033 [0.014, 0.052] 0.0008	
Baseline BMI Group 2							0.6476
<30 kg/m2	2/230 (0.87)	TZP_ALL	10/210 (4.76)	5.476 [1.214, 24.705] 0.0166	5.700 [1.234, 26.324] 0.0166	0.039 [0.008, 0.070] 0.0166	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 20 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=30 to <35 kg/m2	7/261 (2.68)	TZP_ALL	16/265 (6.04)	2.251 [0.942, 5.382] 0.0862	2.332 [0.943, 5.765] 0.0862	0.034 [-0.001, 0.068] 0.0862	
>=35 kg/m2	4/217 (1.84)	TZP_ALL	11/242 (4.55)	2.466 [0.797, 7.631] 0.1207	2.536 [0.795, 8.084] 0.1207	0.027 [-0.005, 0.059] 0.1207	
Baseline BMI Group 3							0.1668
<40 kg/m2	10/624 (1.60)	TZP_ALL	33/617 (5.35)	3.337 [1.659, 6.712] 0.0003	3.470 [1.695, 7.103] 0.0003	0.037 [0.017, 0.058] 0.0003	
>=40 kg/m2	3/84 (3.57)	TZP_ALL	4/100 (4.00)	1.120 [0.258, 4.864] >.9999	1.125 [0.245, 5.174] >.9999	0.004 [-0.051, 0.060] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7951
<=8.5%	5/301 (1.66)	TZP_ALL	16/306 (5.23)	3.148 [1.168, 8.484] 0.0242	3.266 [1.181, 9.032] 0.0242	0.036 [0.007, 0.064] 0.0242	
>8.5%	8/407 (1.97)	TZP_ALL	21/411 (5.11)	2.599 [1.165, 5.801] 0.0217	2.686 [1.176, 6.135] 0.0217	0.031 [0.006, 0.057] 0.0217	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 21 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4432
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	8/119 (6.72)	6.857 [0.872, 53.907] 0.0402	7.279 [0.895, 59.222] 0.0402	0.057 [0.009, 0.106] 0.0402	
Yes	12/606 (1.98)	TZP_ALL	29/598 (4.85)	2.449 [1.262, 4.753] 0.0066	2.523 [1.275, 4.992] 0.0066	0.029 [0.008, 0.049] 0.0066	
Baseline eGFR Group 1							0.4039
<60 mL/min/1.73m2	2/65 (3.08)	TZP_ALL	3/65 (4.62)	1.500 [0.259, 8.683] >.9999	1.524 [0.246, 9.437] >.9999	0.015 [-0.051, 0.081] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	11/643 (1.71)	TZP_ALL	34/652 (5.21)	3.048 [1.558, 5.963] 0.0007	3.161 [1.587, 6.295] 0.0007	0.035 [0.015, 0.055] 0.0007	
Duration of Diabetes							0.5886
<=10 years	5/232 (2.16)	TZP_ALL	11/227 (4.85)	2.248 [0.794, 6.369] 0.1328	2.312 [0.790, 6.764] 0.1328	0.027 [-0.007, 0.061] 0.1328	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 22 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>10 years	8/476 (1.68)	TZP_ALL	26/490 (5.31)	3.157 [1.444, 6.903] 0.0026	3.278 [1.469, 7.315] 0.0026	0.036 [0.013, 0.059] 0.0026	
Geographic Region 2							0.4425
Europe	4/219 (1.83)	TZP_ALL	6/224 (2.68)	1.467 [0.420, 5.126] 0.7512	1.479 [0.412, 5.316] 0.7512	0.009 [-0.019, 0.036] 0.7512	
Latin America	7/406 (1.72)	TZP_ALL	21/409 (5.13)	2.978 [1.280, 6.928] 0.0111	3.085 [1.297, 7.340] 0.0111	0.034 [0.009, 0.059] 0.0111	
US	2/83 (2.41)	TZP_ALL	10/84 (11.90)	4.940 [1.116, 21.868] 0.0320	5.473 [1.161, 25.800] 0.0320	0.095 [0.018, 0.172] 0.0320	
Insulin Optimization							0.1848
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	10/124 (8.06)	10.323 [1.341, 79.446] 0.0048	11.140 [1.404, 88.384] 0.0048	0.073 [0.023, 0.123] 0.0048	
Yes (Group 1B/2)	12/580 (2.07)	TZP_ALL	27/593 (4.55)	2.201 [1.126, 4.302] 0.0218	2.258 [1.133, 4.501] 0.0218	0.025 [0.004, 0.045] 0.0218	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 23 of 24

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
OECD Countries							0.5143
Non-OECD	8/437 (1.83)	TZP_ALL	19/445 (4.27)	2.332 [1.032, 5.271] 0.0490	2.392 [1.036, 5.523] 0.0490	0.024 [0.002, 0.047] 0.0490	
OECD	5/271 (1.85)	TZP_ALL	18/272 (6.62)	3.587 [1.351, 9.523] 0.0091	3.770 [1.379, 10.306] 0.0091	0.048 [0.014, 0.081] 0.0091	
Pooled Age Group 1							0.6531
<65 Years	11/479 (2.30)	TZP_ALL	29/499 (5.81)	2.531 [1.279, 5.008] 0.0058	2.625 [1.296, 5.317] 0.0058	0.035 [0.011, 0.060] 0.0058	
>=65 Years	2/229 (0.87)	TZP_ALL	8/218 (3.67)	4.202 [0.902, 19.567] 0.0571	4.324 [0.908, 20.593] 0.0571	0.028 [0.000, 0.056] 0.0571	
Sex							0.2595
Female	9/396 (2.27)	TZP_ALL	20/426 (4.69)	2.066 [0.952, 4.483] 0.0870	2.118 [0.953, 4.709] 0.0870	0.024 [-0.001, 0.049] 0.0870	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 24 of 24

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms	Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Male	4/312 (1.28)	TZP_ALL 17/291 (5.84)	4.557 [1.551, 13.383] 0.0030	4.777 [1.588, 14.370] 0.0030	0.046 [0.016, 0.075] 0.0030	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_sg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_sg.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 4  
 14:54 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Gastrointestinal disorders							
Overall	61/708 (8.62)	TZP_ALL	303/717 (42.26)	4.905 [3.802, 6.328] <.0001	7.763 [5.742, 10.494] <.0001	0.336 [0.295, 0.378] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0557
N	37/505 (7.33)	TZP_ALL	213/497 (42.86)	5.849 [4.221, 8.107] <.0001	9.486 [6.494, 13.857] <.0001	0.355 [0.306, 0.404] <.0001	
Y	24/203 (11.82)	TZP_ALL	90/220 (40.91)	3.460 [2.301, 5.203] <.0001	5.163 [3.120, 8.545] <.0001	0.291 [0.212, 0.370] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Infections and infestations							
Overall	204/708 (28.81)	TZP_ALL	159/717 (22.18)	0.770 [0.643, 0.921] 0.0043	0.704 [0.554, 0.895] 0.0043	-0.066 [-0.112, -0.021] 0.0043	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.9025

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 4  
 14:54 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
N	142/505 (28.12)	TZP_ALL	108/497 (21.73)	0.773 [0.622, 0.961] 0.0197	0.710 [0.532, 0.947] 0.0197	-0.064 [-0.117, -0.010] 0.0197	
Y	62/203 (30.54)	TZP_ALL	51/220 (23.18)	0.759 [0.552, 1.043] 0.0992	0.686 [0.445, 1.058] 0.0992	-0.074 [-0.158, 0.011] 0.0992	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Investigations							
Overall	37/708 (5.23)	TZP_ALL	68/717 (9.48)	1.815 [1.233, 2.672] 0.0023	1.900 [1.255, 2.877] 0.0023	0.043 [0.016, 0.070] 0.0023	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.9605
N	24/505 (4.75)	TZP_ALL	43/497 (8.65)	1.821 [1.122, 2.953] 0.0159	1.898 [1.134, 3.179] 0.0159	0.039 [0.008, 0.070] 0.0159	
Y	13/203 (6.40)	TZP_ALL	25/220 (11.36)	1.774 [0.933, 3.374] 0.0890	1.874 [0.931, 3.771] 0.0890	0.050 [-0.004, 0.103] 0.0890	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 4  
 14:54 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	81/708 (11.44)	TZP_ALL	123/717 (17.15)	1.499 [1.156, 1.946] 0.0024	1.603 [1.185, 2.168] 0.0024	0.057 [0.021, 0.093] 0.0024	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.2102
N	57/505 (11.29)	TZP_ALL	93/497 (18.71)	1.658 [1.221, 2.250] 0.0010	1.809 [1.267, 2.583] 0.0010	0.074 [0.030, 0.118] 0.0010	
Y	24/203 (11.82)	TZP_ALL	30/220 (13.64)	1.153 [0.698, 1.905] 0.6622	1.178 [0.663, 2.091] 0.6622	0.018 [-0.045, 0.082] 0.6622	
I8F-MC-GPHD TEAEs by SOC Skin and subcutaneous tissue disorders							
Overall	13/708 (1.84)	TZP_ALL	37/717 (5.16)	2.810 [1.507, 5.242] 0.0008	2.909 [1.533, 5.521] 0.0008	0.033 [0.014, 0.052] 0.0008	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5661
N	8/505 (1.58)	TZP_ALL	25/497 (5.03)	3.175 [1.446, 6.972] 0.0023	3.291 [1.470, 7.368] 0.0023	0.034 [0.012, 0.057] 0.0023	

TEAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 4  
 14:54 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Y	5/203 (2.46)	TZP_ALL	12/220 (5.45)	2.215 [0.794, 6.176] 0.1409	2.285 [0.791, 6.603] 0.1409	0.030 [-0.007, 0.067] 0.1409	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_sg\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_soc\_2arm\_sg\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.7.9.2: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT**

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD							
TEAEs by PT							
Abdominal distension							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	18.762 [2.518, 139.771] <.0001	19.245 [2.569, 144.149] <.0001	0.025 [0.013, 0.037] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8370
<=8.5%	0/301 (0.00)	TZP_ALL	6/306 (1.96)	12.788 [0.724, 226.002] 0.0305	13.043 [0.732, 232.559] 0.0305	0.020 [0.004, 0.035] 0.0305	
>8.5%	1/407 (0.25)	TZP_ALL	13/411 (3.16)	12.873 [1.692, 97.954] 0.0017	13.261 [1.727, 101.849] 0.0017	0.029 [0.012, 0.047] 0.0017	
Geographic Region 2							0.3827
Europe	0/219 (0.00)	TZP_ALL	8/224 (3.57)	16.621 [0.965, 286.226] 0.0074	17.236 [0.989, 300.460] 0.0074	0.036 [0.011, 0.060] 0.0074	
Latin America	0/406 (0.00)	TZP_ALL	8/409 (1.96)	16.875 [0.977, 291.408] 0.0075	17.212 [0.990, 299.193] 0.0075	0.020 [0.006, 0.033] 0.0075	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 2 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/83 (1.20)	TZP_ALL	3/84 (3.57)	2.964 [0.315, 27.921] 0.6205	3.037 [0.309, 29.808] 0.6205	0.024 [-0.022, 0.070] 0.6205	
Pooled Age Group 1							0.9731
<65 Years	1/479 (0.21)	TZP_ALL	15/499 (3.01)	14.399 [1.909, 108.581] 0.0005	14.814 [1.949, 112.591] 0.0005	0.028 [0.012, 0.044] 0.0005	
>=65 Years	0/229 (0.00)	TZP_ALL	4/218 (1.83)	9.453 [0.512, 174.549] 0.0558	9.629 [0.515, 179.915] 0.0558	0.018 [0.001, 0.036] 0.0558	
Sex							0.7685
Female	1/396 (0.25)	TZP_ALL	13/426 (3.05)	12.085 [1.588, 91.952] 0.0018	12.433 [1.619, 95.489] 0.0018	0.028 [0.011, 0.045] 0.0018	
Male	0/312 (0.00)	TZP_ALL	6/291 (2.06)	13.937 [0.789, 246.293] 0.0123	14.229 [0.798, 253.718] 0.0123	0.021 [0.004, 0.037] 0.0123	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 3 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	2/708 (0.28)	TZP_ALL	26/717 (3.63)	12.837 [3.058, 53.881] <.0001	13.282 [3.141, 56.175] <.0001	0.033 [0.019, 0.048] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.4257
<=8.5%	1/301 (0.33)	TZP_ALL	7/306 (2.29)	6.886 [0.852, 55.627] 0.0686	7.023 [0.859, 57.435] 0.0686	0.020 [0.002, 0.038] 0.0686	
>8.5%	1/407 (0.25)	TZP_ALL	19/411 (4.62)	18.815 [2.531, 139.891] <.0001	19.679 [2.622, 147.702] <.0001	0.044 [0.023, 0.065] <.0001	
Geographic Region 2							0.1413
Europe	1/219 (0.46)	TZP_ALL	7/224 (3.13)	6.844 [0.849, 55.165] 0.0680	7.032 [0.858, 57.640] 0.0680	0.027 [0.002, 0.051] 0.0680	
Latin America	0/406 (0.00)	TZP_ALL	18/409 (4.40)	36.729 [2.221, 607.423] <.0001	38.418 [2.307, 639.673] <.0001	0.044 [0.024, 0.064] <.0001	
US	1/83 (1.20)	TZP_ALL	1/84 (1.19)	0.988 [0.063, 15.536] >.9999	0.988 [0.061, 16.062] >.9999	0.000 [-0.033, 0.033] >.9999	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 4 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pooled Age Group 1							0.3890
<65 Years	1/479 (0.21)	TZP_ALL	20/499 (4.01)	19.198 [2.587, 142.490] <.0001	19.958 [2.668, 149.306] <.0001	0.038 [0.020, 0.056] <.0001	
>=65 Years	1/229 (0.44)	TZP_ALL	6/218 (2.75)	6.303 [0.765, 51.928] 0.0623	6.453 [0.770, 54.042] 0.0623	0.023 [0.000, 0.046] 0.0623	
Sex							0.4174
Female	2/396 (0.51)	TZP_ALL	16/426 (3.76)	7.437 [1.721, 32.137] 0.0013	7.688 [1.756, 33.653] 0.0013	0.033 [0.013, 0.052] 0.0013	
Male	0/312 (0.00)	TZP_ALL	10/291 (3.44)	22.513 [1.325, 382.462] 0.0006	23.313 [1.360, 399.653] 0.0006	0.034 [0.013, 0.055] 0.0006	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain upper							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	23/717 (3.21)	5.678 [1.974, 16.334] 0.0003	5.833 [2.007, 16.953] 0.0003	0.026 [0.012, 0.040] 0.0003	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.8769
<=8.5%	1/301 (0.33)	TZP_ALL	6/306 (1.96)	5.902 [0.715, 48.730] 0.1229	6.000 [0.718, 50.139] 0.1229	0.016 [-0.001, 0.033] 0.1229	
>8.5%	3/407 (0.74)	TZP_ALL	17/411 (4.14)	5.612 [1.657, 19.002] 0.0023	5.810 [1.690, 19.983] 0.0023	0.034 [0.013, 0.055] 0.0023	
Geographic Region 2							0.7372
Europe	2/219 (0.91)	TZP_ALL	7/224 (3.13)	3.422 [0.719, 16.290] 0.1755	3.500 [0.719, 17.038] 0.1755	0.022 [-0.004, 0.048] 0.1755	
Latin America	2/406 (0.49)	TZP_ALL	15/409 (3.67)	7.445 [1.713, 32.348] 0.0021	7.690 [1.747, 33.848] 0.0021	0.032 [0.012, 0.051] 0.0021	
US	0/83 (0.00)	TZP_ALL	1/84 (1.19)	2.964 [0.123, 71.736] >.9999	3.000 [0.120, 74.706] >.9999	0.012 [-0.011, 0.035] >.9999	
Pooled Age Group 1							0.9574

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 6 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	3/479 (0.63)	TZP_ALL	17/499 (3.41)	5.440 [1.604, 18.442] 0.0024	5.596 [1.629, 19.220] 0.0024	0.028 [0.010, 0.045] 0.0024	
>=65 Years	1/229 (0.44)	TZP_ALL	6/218 (2.75)	6.303 [0.765, 51.928] 0.0623	6.453 [0.770, 54.042] 0.0623	0.023 [0.000, 0.046] 0.0623	
Sex							0.5103
Female	2/396 (0.51)	TZP_ALL	16/426 (3.76)	7.437 [1.721, 32.137] 0.0013	7.688 [1.756, 33.653] 0.0013	0.033 [0.013, 0.052] 0.0013	
Male	2/312 (0.64)	TZP_ALL	7/291 (2.41)	3.753 [0.786, 17.917] 0.0965	3.820 [0.787, 18.542] 0.0965	0.018 [-0.002, 0.037] 0.0965	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Amylase increased							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	11/717 (1.53)	10.862 [1.406, 83.910] 0.0062	11.016 [1.418, 85.548] 0.0062	0.014 [0.005, 0.023] 0.0062	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7401

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 36  
 6:43 22JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<=8.5%	0/301 (0.00)	TZP_ALL	4/306 (1.31)	8.853 [0.479, 163.725] 0.1238	8.970 [0.481, 167.336] 0.1238	0.013 [0.000, 0.026] 0.1238	
>8.5%	1/407 (0.25)	TZP_ALL	7/411 (1.70)	6.932 [0.857, 56.089] 0.0690	7.035 [0.862, 57.435] 0.0690	0.015 [0.001, 0.028] 0.0690	
Geographic Region 2							0.6483
Europe	0/219 (0.00)	TZP_ALL	5/224 (2.23)	10.755 [0.598, 193.339] 0.0612	11.000 [0.605, 200.135] 0.0612	0.022 [0.003, 0.042] 0.0612	
Latin America	0/406 (0.00)	TZP_ALL	3/409 (0.73)	6.949 [0.360, 134.097] 0.2491	7.000 [0.360, 135.950] 0.2491	0.007 [-0.001, 0.016] 0.2491	
US	1/83 (1.20)	TZP_ALL	3/84 (3.57)	2.964 [0.315, 27.921] 0.6205	3.037 [0.309, 29.808] 0.6205	0.024 [-0.022, 0.070] 0.6205	
Pooled Age Group 1							0.0565
<65 Years	0/479 (0.00)	TZP_ALL	11/499 (2.20)	22.079 [1.305, 373.635] 0.0009	22.576 [1.327, 384.185] 0.0009	0.022 [0.009, 0.035] 0.0009	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 8 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=65 Years	1/229 (0.44)	TZP_ALL	0/218 (0.00)	0.350 [0.014, 8.548] >.9999	0.349 [0.014, 8.603] >.9999	-0.004 [-0.013, 0.004] >.9999	
Sex							0.6523
Female	0/396 (0.00)	TZP_ALL	5/426 (1.17)	10.226 [0.567, 184.341] 0.0626	10.348 [0.570, 187.740] 0.0626	0.012 [0.002, 0.022] 0.0626	
Male	1/312 (0.32)	TZP_ALL	6/291 (2.06)	6.433 [0.779, 53.112] 0.0605	6.547 [0.783, 54.716] 0.0605	0.017 [0.000, 0.035] 0.0605	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Arthralgia							
Overall	26/708 (3.67)	TZP_ALL	12/717 (1.67)	0.456 [0.232, 0.896] 0.0212	0.446 [0.223, 0.892] 0.0212	-0.020 [-0.037, -0.003] 0.0212	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8067
<=8.5%	14/301 (4.65)	TZP_ALL	6/306 (1.96)	0.422 [0.164, 1.082] 0.0715	0.410 [0.155, 1.082] 0.0715	-0.027 [-0.055, 0.002] 0.0715	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 9 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>8.5%	12/407 (2.95)	TZP_ALL	6/411 (1.46)	0.495 [0.188, 1.307] 0.1606	0.488 [0.181, 1.312] 0.1606	-0.015 [-0.035, 0.005] 0.1606	
Geographic Region 2							0.3799
Europe	6/219 (2.74)	TZP_ALL	0/224 (0.00)	0.075 [0.004, 1.327] 0.0141	0.073 [0.004, 1.306] 0.0141	-0.027 [-0.049, -0.006] 0.0141	
Latin America	13/406 (3.20)	TZP_ALL	8/409 (1.96)	0.611 [0.256, 1.458] 0.2785	0.603 [0.247, 1.471] 0.2785	-0.012 [-0.034, 0.009] 0.2785	
US	7/83 (8.43)	TZP_ALL	4/84 (4.76)	0.565 [0.172, 1.857] 0.3697	0.543 [0.153, 1.929] 0.3697	-0.037 [-0.112, 0.038] 0.3697	
Pooled Age Group 1							0.4864
<65 Years	18/479 (3.76)	TZP_ALL	10/499 (2.00)	0.533 [0.249, 1.143] 0.1248	0.524 [0.239, 1.146] 0.1248	-0.018 [-0.039, 0.003] 0.1248	
>=65 Years	8/229 (3.49)	TZP_ALL	2/218 (0.92)	0.263 [0.056, 1.223] 0.1065	0.256 [0.054, 1.218] 0.1065	-0.026 [-0.053, 0.001] 0.1065	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 10 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Sex							0.8597
Female	17/396 (4.29)	TZP_ALL	8/426 (1.88)	0.437 [0.191, 1.002] 0.0654	0.427 [0.182, 1.000] 0.0654	-0.024 [-0.048, 0.000] 0.0654	
Male	9/312 (2.88)	TZP_ALL	4/291 (1.37)	0.477 [0.148, 1.531] 0.2655	0.469 [0.143, 1.541] 0.2655	-0.015 [-0.038, 0.008] 0.2655	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Constipation							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	28/717 (3.91)	6.912 [2.437, 19.605] <.0001	7.152 [2.496, 20.498] <.0001	0.033 [0.018, 0.049] <.0001	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.6521
≤8.5%	2/301 (0.66)	TZP_ALL	17/306 (5.56)	8.361 [1.949, 35.877] 0.0006	8.794 [2.014, 38.403] 0.0006	0.049 [0.022, 0.076] 0.0006	
>8.5%	2/407 (0.49)	TZP_ALL	11/411 (2.68)	5.446 [1.215, 24.419] 0.0215	5.569 [1.227, 25.283] 0.0215	0.022 [0.005, 0.039] 0.0215	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 11 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Geographic Region 2							0.4978
Europe	2/219 (0.91)	TZP_ALL	6/224 (2.68)	2.933 [0.598, 14.375] 0.2848	2.986 [0.596, 14.959] 0.2848	0.018 [-0.007, 0.042] 0.2848	
Latin America	1/406 (0.25)	TZP_ALL	13/409 (3.18)	12.905 [1.696, 98.189] 0.0017	13.295 [1.731, 102.113] 0.0017	0.029 [0.012, 0.047] 0.0017	
US	1/83 (1.20)	TZP_ALL	9/84 (10.71)	8.893 [1.152, 68.638] 0.0179	9.840 [1.218, 79.522] 0.0179	0.095 [0.025, 0.165] 0.0179	
Pooled Age Group 1							0.3272
<65 Years	2/479 (0.42)	TZP_ALL	21/499 (4.21)	10.079 [2.376, 42.753] <.0001	10.478 [2.443, 44.935] <.0001	0.038 [0.019, 0.056] <.0001	
>=65 Years	2/229 (0.87)	TZP_ALL	7/218 (3.21)	3.677 [0.772, 17.505] 0.0984	3.765 [0.774, 18.329] 0.0984	0.023 [-0.003, 0.050] 0.0984	
Sex							0.5997

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Female	1/396 (0.25)	TZP_ALL	13/426 (3.05)	12.085 [1.588, 91.952] 0.0018	12.433 [1.619, 95.489] 0.0018	0.028 [0.011, 0.045] 0.0018	
Male	3/312 (0.96)	TZP_ALL	15/291 (5.15)	5.361 [1.568, 18.327] 0.0031	5.598 [1.604, 19.542] 0.0031	0.042 [0.014, 0.070] 0.0031	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Decreased appetite							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	88/717 (12.27)	86.895 [12.138, 622.060] <.0001	98.913 [13.739, 712.108] <.0001	0.121 [0.097, 0.145] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.4228
<=8.5%	1/301 (0.33)	TZP_ALL	39/306 (12.75)	38.363 [5.304, 277.448] <.0001	43.820 [5.979, 321.136] <.0001	0.124 [0.086, 0.162] <.0001	
>8.5%	0/407 (0.00)	TZP_ALL	49/411 (11.92)	98.038 [6.068, 1584.072] <.0001	111.290 [6.840, 1810.756] <.0001	0.119 [0.088, 0.151] <.0001	
Geographic Region 2							0.2104

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 13 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Europe	1/219 (0.46)	TZP_ALL	12/224 (5.36)	11.732 [1.539, 89.461] 0.0030	12.340 [1.591, 95.732] 0.0030	0.049 [0.018, 0.080] 0.0030	
Latin America	0/406 (0.00)	TZP_ALL	68/409 (16.63)	135.996 [8.450, 2188.883] <.0001	163.076 [10.060, 2643.450] <.0001	0.166 [0.130, 0.202] <.0001	
US	0/83 (0.00)	TZP_ALL	8/84 (9.52)	16.799 [0.985, 286.402] 0.0066	18.556 [1.053, 326.933] 0.0066	0.095 [0.032, 0.158] 0.0066	
Pooled Age Group 1							0.7872
<65 Years	1/479 (0.21)	TZP_ALL	60/499 (12.02)	57.595 [8.014, 413.926] <.0001	65.330 [9.016, 473.394] <.0001	0.118 [0.089, 0.147] <.0001	
>=65 Years	0/229 (0.00)	TZP_ALL	28/218 (12.84)	59.870 [3.678, 974.613] <.0001	68.669 [4.165, 1132.191] <.0001	0.128 [0.084, 0.173] <.0001	
Sex							0.6632
Female	1/396 (0.25)	TZP_ALL	55/426 (12.91)	51.127 [7.109, 367.702] <.0001	58.558 [8.063, 425.297] <.0001	0.127 [0.094, 0.159] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 14 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Male	0/312 (0.00)	TZP_ALL	33/291 (11.34)	71.827 [4.421, 1166.903] <.0001	80.996 [4.939, 1328.327] <.0001	0.113 [0.077, 0.150] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea							
Overall	17/708 (2.40)	TZP_ALL	91/717 (12.69)	5.286 [3.183, 8.779] <.0001	5.909 [3.481, 10.029] <.0001	0.103 [0.076, 0.130] <.0001	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.7675
<=8.5%	7/301 (2.33)	TZP_ALL	35/306 (11.44)	4.918 [2.219, 10.899] <.0001	5.424 [2.370, 12.416] <.0001	0.091 [0.052, 0.131] <.0001	
>8.5%	10/407 (2.46)	TZP_ALL	56/411 (13.63)	5.545 [2.870, 10.716] <.0001	6.263 [3.148, 12.460] <.0001	0.112 [0.075, 0.148] <.0001	
Geographic Region 2							0.4483
Europe	4/219 (1.83)	TZP_ALL	23/224 (10.27)	5.622 [1.976, 15.990] 0.0002	6.150 [2.091, 18.094] 0.0002	0.084 [0.041, 0.128] 0.0002	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 15 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Latin America	10/406 (2.46)	TZP_ALL	60/409 (14.67)	5.956 [3.093, 11.469] <.0001	6.808 [3.433, 13.502] <.0001	0.122 [0.085, 0.160] <.0001	
US	3/83 (3.61)	TZP_ALL	8/84 (9.52)	2.635 [0.724, 9.589] 0.2108	2.807 [0.718, 10.975] 0.2108	0.059 [-0.015, 0.134] 0.2108	
Pooled Age Group 1							0.3031
<65 Years	10/479 (2.09)	TZP_ALL	66/499 (13.23)	6.335 [3.297, 12.174] <.0001	7.149 [3.630, 14.080] <.0001	0.111 [0.079, 0.144] <.0001	
>=65 Years	7/229 (3.06)	TZP_ALL	25/218 (11.47)	3.752 [1.657, 8.495] 0.0007	4.108 [1.738, 9.708] 0.0007	0.084 [0.036, 0.132] 0.0007	
Sex							0.2854
Female	12/396 (3.03)	TZP_ALL	54/426 (12.68)	4.183 [2.272, 7.701] <.0001	4.645 [2.446, 8.823] <.0001	0.096 [0.061, 0.132] <.0001	
Male	5/312 (1.60)	TZP_ALL	37/291 (12.71)	7.934 [3.162, 19.911] <.0001	8.944 [3.464, 23.093] <.0001	0.111 [0.070, 0.152] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 16 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dizziness							
Overall	7/708 (0.99)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	3.527 [1.535, 8.101] 0.0019	3.618 [1.555, 8.420] 0.0019	0.025 [0.010, 0.040] 0.0019	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.3192
<=8.5%	4/301 (1.33)	TZP_ALL	9/306 (2.94)	2.213 [0.689, 7.110] 0.2618	2.250 [0.685, 7.386] 0.2618	0.016 [-0.007, 0.039] 0.2618	
>8.5%	3/407 (0.74)	TZP_ALL	16/411 (3.89)	5.281 [1.551, 17.987] 0.0040	5.455 [1.577, 18.867] 0.0040	0.032 [0.011, 0.052] 0.0040	
Geographic Region 2							0.8567
Europe	1/219 (0.46)	TZP_ALL	6/224 (2.68)	5.866 [0.712, 48.326] 0.1222	6.000 [0.716, 50.253] 0.1222	0.022 [-0.001, 0.045] 0.1222	
Latin America	4/406 (0.99)	TZP_ALL	14/409 (3.42)	3.474 [1.153, 10.465] 0.0291	3.562 [1.162, 10.915] 0.0291	0.024 [0.004, 0.044] 0.0291	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 17 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	2/83 (2.41)	TZP_ALL	5/84 (5.95)	2.470 [0.493, 12.377] 0.4431	2.563 [0.483, 13.601] 0.4431	0.035 [-0.025, 0.096] 0.4431	
Pooled Age Group 1							0.4010
<65 Years	6/479 (1.25)	TZP_ALL	17/499 (3.41)	2.720 [1.081, 6.840] 0.0335	2.780 [1.087, 7.113] 0.0335	0.022 [0.003, 0.040] 0.0335	
>=65 Years	1/229 (0.44)	TZP_ALL	8/218 (3.67)	8.404 [1.060, 66.635] 0.0177	8.686 [1.077, 70.033] 0.0177	0.032 [0.006, 0.059] 0.0177	
Sex							0.1180
Female	6/396 (1.52)	TZP_ALL	13/426 (3.05)	2.014 [0.773, 5.248] 0.1676	2.046 [0.770, 5.436] 0.1676	0.015 [-0.005, 0.036] 0.1676	
Male	1/312 (0.32)	TZP_ALL	12/291 (4.12)	12.866 [1.683, 98.329] 0.0012	13.376 [1.728, 103.531] 0.0012	0.038 [0.014, 0.062] 0.0012	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyspepsia							



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 18 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	69/717 (9.62)	17.033 [6.250, 46.423] <.0001	18.741 [6.801, 51.641] <.0001	0.091 [0.068, 0.113] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.5185
<=8.5%	1/301 (0.33)	TZP_ALL	31/306 (10.13)	30.493 [4.189, 221.954] <.0001	33.818 [4.586, 249.394] <.0001	0.098 [0.064, 0.132] <.0001	
>8.5%	3/407 (0.74)	TZP_ALL	38/411 (9.25)	12.543 [3.903, 40.309] <.0001	13.719 [4.200, 44.818] <.0001	0.085 [0.056, 0.114] <.0001	
Geographic Region 2							0.8536
Europe	0/219 (0.00)	TZP_ALL	13/224 (5.80)	26.399 [1.579, 441.354] 0.0002	28.021 [1.655, 474.350] 0.0002	0.058 [0.027, 0.089] 0.0002	
Latin America	4/406 (0.99)	TZP_ALL	52/409 (12.71)	12.905 [4.711, 35.348] <.0001	14.639 [5.242, 40.878] <.0001	0.117 [0.084, 0.151] <.0001	
US	0/83 (0.00)	TZP_ALL	4/84 (4.76)	8.893 [0.486, 162.612] 0.1205	9.335 [0.495, 176.188] 0.1205	0.048 [0.002, 0.093] 0.1205	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 19 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pooled Age Group 1							0.7896
<65 Years	3/479 (0.63)	TZP_ALL	46/499 (9.22)	14.719 [4.609, 47.006] <.0001	16.112 [4.976, 52.171] <.0001	0.086 [0.060, 0.112] <.0001	
>=65 Years	1/229 (0.44)	TZP_ALL	23/218 (10.55)	24.161 [3.291, 177.369] <.0001	26.892 [3.599, 200.952] <.0001	0.101 [0.059, 0.143] <.0001	
Sex							0.5909
Female	2/396 (0.51)	TZP_ALL	45/426 (10.56)	20.915 [5.108, 85.647] <.0001	23.268 [5.605, 96.584] <.0001	0.101 [0.071, 0.131] <.0001	
Male	2/312 (0.64)	TZP_ALL	24/291 (8.25)	12.866 [3.068, 53.958] <.0001	13.933 [3.262, 59.500] <.0001	0.076 [0.043, 0.109] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Eructation							
Overall	0/708 (0.00)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	50.360 [3.072, 825.614] <.0001	52.178 [3.170, 858.749] <.0001	0.035 [0.021, 0.048] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 20 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.6503
<=8.5%	0/301 (0.00)	TZP_ALL	7/306 (2.29)	14.755 [0.846, 257.211] 0.0151	15.100 [0.859, 265.570] 0.0151	0.023 [0.006, 0.040] 0.0151	
>8.5%	0/407 (0.00)	TZP_ALL	18/411 (4.38)	36.640 [2.215, 605.965] <.0001	38.316 [2.301, 637.979] <.0001	0.044 [0.024, 0.064] <.0001	
Geographic Region 2							0.8846
Europe	0/219 (0.00)	TZP_ALL	9/224 (4.02)	18.577 [1.088, 317.234] 0.0036	19.353 [1.119, 334.571] 0.0036	0.040 [0.014, 0.066] 0.0036	
Latin America	0/406 (0.00)	TZP_ALL	12/409 (2.93)	24.817 [1.474, 417.753] 0.0005	25.566 [1.509, 433.263] 0.0005	0.029 [0.013, 0.046] 0.0005	
US	0/83 (0.00)	TZP_ALL	4/84 (4.76)	8.893 [0.486, 162.612] 0.1205	9.335 [0.495, 176.188] 0.1205	0.048 [0.002, 0.093] 0.1205	
Pooled Age Group 1							0.5468

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 21 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	0/479 (0.00)	TZP_ALL	20/499 (4.01)	39.358 [2.387, 648.924] <.0001	41.000 [2.473, 679.823] <.0001	0.040 [0.023, 0.057] <.0001	
>=65 Years	0/229 (0.00)	TZP_ALL	5/218 (2.29)	11.554 [0.643, 207.709] 0.0269	11.824 [0.650, 215.124] 0.0269	0.023 [0.003, 0.043] 0.0269	
Sex							0.7727
Female	0/396 (0.00)	TZP_ALL	17/426 (3.99)	32.538 [1.963, 539.267] <.0001	33.889 [2.031, 565.439] <.0001	0.040 [0.021, 0.058] <.0001	
Male	0/312 (0.00)	TZP_ALL	8/291 (2.75)	18.225 [1.057, 314.340] 0.0028	18.739 [1.077, 326.131] 0.0028	0.027 [0.009, 0.046] 0.0028	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Flatulence							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	24.686 [3.354, 181.694] <.0001	25.542 [3.451, 189.019] <.0001	0.033 [0.020, 0.047] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.3710

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 22 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<=8.5%	0/301 (0.00)	TZP_ALL	15/306 (4.90)	30.494 [1.833, 507.353] <.0001	32.063 [1.910, 538.332] <.0001	0.049 [0.025, 0.073] <.0001	
>8.5%	1/407 (0.25)	TZP_ALL	10/411 (2.43)	9.903 [1.273, 77.004] 0.0112	10.125 [1.290, 79.458] 0.0112	0.022 [0.006, 0.038] 0.0112	
Geographic Region 2							0.9132
Europe	0/219 (0.00)	TZP_ALL	8/224 (3.57)	16.621 [0.965, 286.226] 0.0074	17.236 [0.989, 300.460] 0.0074	0.036 [0.011, 0.060] 0.0074	
Latin America	1/406 (0.25)	TZP_ALL	14/409 (3.42)	13.897 [1.836, 105.193] 0.0009	14.354 [1.879, 109.677] 0.0009	0.032 [0.013, 0.050] 0.0009	
US	0/83 (0.00)	TZP_ALL	3/84 (3.57)	6.917 [0.363, 131.857] 0.2455	7.172 [0.365, 141.036] 0.2455	0.036 [-0.004, 0.075] 0.2455	
Pooled Age Group 1							0.2575
<65 Years	0/479 (0.00)	TZP_ALL	18/499 (3.61)	35.519 [2.146, 587.733] <.0001	36.846 [2.214, 613.153] <.0001	0.036 [0.020, 0.052] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 23 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=65 Years	1/229 (0.44)	TZP_ALL	7/218 (3.21)	7.353 [0.912, 59.276] 0.0334	7.564 [0.923, 61.994] 0.0334	0.028 [0.003, 0.053] 0.0334	
Sex							0.7637
Female	1/396 (0.25)	TZP_ALL	17/426 (3.99)	15.803 [2.113, 118.194] 0.0001	16.418 [2.175, 123.953] 0.0001	0.037 [0.018, 0.057] 0.0001	
Male	0/312 (0.00)	TZP_ALL	8/291 (2.75)	18.225 [1.057, 314.340] 0.0028	18.739 [1.077, 326.131] 0.0028	0.027 [0.009, 0.046] 0.0028	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastrooesophageal reflux disease							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	14/717 (1.95)	3.456 [1.143, 10.449] 0.0299	3.505 [1.148, 10.700] 0.0299	0.014 [0.002, 0.025] 0.0299	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.7910
<=8.5%	2/301 (0.66)	TZP_ALL	6/306 (1.96)	2.951 [0.600, 14.505] 0.2859	2.990 [0.599, 14.933] 0.2859	0.013 [-0.005, 0.031] 0.2859	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 24 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>8.5%	2/407 (0.49)	TZP_ALL	8/411 (1.95)	3.961 [0.846, 18.540] 0.1073	4.020 [0.848, 19.046] 0.1073	0.015 [0.000, 0.030] 0.1073	
Geographic Region 2							0.9253
Europe	1/219 (0.46)	TZP_ALL	3/224 (1.34)	2.933 [0.307, 27.981] 0.6234	2.959 [0.305, 28.670] 0.6234	0.009 [-0.009, 0.026] 0.6234	
Latin America	2/406 (0.49)	TZP_ALL	6/409 (1.47)	2.978 [0.605, 14.668] 0.2867	3.007 [0.603, 14.989] 0.2867	0.010 [-0.004, 0.023] 0.2867	
US	1/83 (1.20)	TZP_ALL	5/84 (5.95)	4.940 [0.590, 41.387] 0.2103	5.190 [0.593, 45.416] 0.2103	0.047 [-0.008, 0.103] 0.2103	
Pooled Age Group 1							0.9368
<65 Years	3/479 (0.63)	TZP_ALL	10/499 (2.00)	3.200 [0.886, 11.556] 0.0910	3.245 [0.888, 11.863] 0.0910	0.014 [0.000, 0.028] 0.0910	
>=65 Years	1/229 (0.44)	TZP_ALL	4/218 (1.83)	4.202 [0.473, 37.299] 0.2056	4.262 [0.473, 38.432] 0.2056	0.014 [-0.006, 0.034] 0.2056	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 25 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Sex							0.8858
Female	2/396 (0.51)	TZP_ALL	7/426 (1.64)	3.254 [0.680, 15.568] 0.1799	3.291 [0.680, 15.938] 0.1799	0.011 [-0.003, 0.025] 0.1799	
Male	2/312 (0.64)	TZP_ALL	7/291 (2.41)	3.753 [0.786, 17.917] 0.0965	3.820 [0.787, 18.542] 0.0965	0.018 [-0.002, 0.037] 0.0965	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypoglycaemia							
Overall	29/708 (4.10)	TZP_ALL	3/717 (0.42)	0.102 [0.031, 0.334] <.0001	0.098 [0.030, 0.324] <.0001	-0.037 [-0.052, -0.021] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8702
<=8.5%	12/301 (3.99)	TZP_ALL	1/306 (0.33)	0.082 [0.011, 0.627] 0.0015	0.079 [0.010, 0.611] 0.0015	-0.037 [-0.060, -0.014] 0.0015	
>8.5%	17/407 (4.18)	TZP_ALL	2/411 (0.49)	0.117 [0.027, 0.501] 0.0003	0.112 [0.026, 0.489] 0.0003	-0.037 [-0.057, -0.016] 0.0003	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 26 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Geographic Region 2							0.8805
Europe	6/219 (2.74)	TZP_ALL	0/224 (0.00)	0.075 [0.004, 1.327] 0.0141	0.073 [0.004, 1.306] 0.0141	-0.027 [-0.049, -0.006] 0.0141	
Latin America	20/406 (4.93)	TZP_ALL	3/409 (0.73)	0.149 [0.045, 0.497] 0.0002	0.143 [0.042, 0.484] 0.0002	-0.042 [-0.065, -0.019] 0.0002	
US	3/83 (3.61)	TZP_ALL	0/84 (0.00)	0.141 [0.007, 2.691] 0.1205	0.136 [0.007, 2.676] 0.1205	-0.036 [-0.076, 0.004] 0.1205	
Pooled Age Group 1							0.9267
<65 Years	17/479 (3.55)	TZP_ALL	2/499 (0.40)	0.113 [0.026, 0.486] 0.0003	0.109 [0.025, 0.476] 0.0003	-0.031 [-0.049, -0.014] 0.0003	
>=65 Years	12/229 (5.24)	TZP_ALL	1/218 (0.46)	0.088 [0.011, 0.668] 0.0031	0.083 [0.011, 0.646] 0.0031	-0.048 [-0.078, -0.018] 0.0031	
Sex							0.7042

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 27 of 36  
 6:43 22JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Female	20/396 (5.05)	TZP_ALL	2/426 (0.47)	0.093 [0.022, 0.395] <.0001	0.089 [0.021, 0.382] <.0001	-0.046 [-0.068, -0.023] <.0001	
Male	9/312 (2.88)	TZP_ALL	1/291 (0.34)	0.119 [0.015, 0.934] 0.0212	0.116 [0.015, 0.922] 0.0212	-0.025 [-0.045, -0.006] 0.0212	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Lipase increased							
Overall	7/708 (0.99)	TZP_ALL	22/717 (3.07)	3.103 [1.334, 7.219] 0.0075	3.170 [1.345, 7.469] 0.0075	0.021 [0.006, 0.035] 0.0075	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.1874
<=8.5%	5/301 (1.66)	TZP_ALL	9/306 (2.94)	1.771 [0.600, 5.222] 0.4187	1.794 [0.594, 5.416] 0.4187	0.013 [-0.011, 0.037] 0.4187	
>8.5%	2/407 (0.49)	TZP_ALL	13/411 (3.16)	6.437 [1.462, 28.344] 0.0069	6.614 [1.483, 29.499] 0.0069	0.027 [0.008, 0.045] 0.0069	
Geographic Region 2							0.9212

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 28 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Europe	3/219 (1.37)	TZP_ALL	11/224 (4.91)	3.585 [1.014, 12.675] 0.0537	3.718 [1.023, 13.515] 0.0537	0.035 [0.003, 0.068] 0.0537	
Latin America	2/406 (0.49)	TZP_ALL	6/409 (1.47)	2.978 [0.605, 14.668] 0.2867	3.007 [0.603, 14.989] 0.2867	0.010 [-0.004, 0.023] 0.2867	
US	2/83 (2.41)	TZP_ALL	5/84 (5.95)	2.470 [0.493, 12.377] 0.4431	2.563 [0.483, 13.601] 0.4431	0.035 [-0.025, 0.096] 0.4431	
Pooled Age Group 1							0.0390
<65 Years	3/479 (0.63)	TZP_ALL	19/499 (3.81)	6.079 [1.811, 20.411] 0.0008	6.281 [1.846, 21.364] 0.0008	0.032 [0.014, 0.050] 0.0008	
>=65 Years	4/229 (1.75)	TZP_ALL	3/218 (1.38)	0.788 [0.178, 3.480] >.9999	0.785 [0.174, 3.548] >.9999	-0.004 [-0.027, 0.019] >.9999	
Sex							0.6257
Female	4/396 (1.01)	TZP_ALL	11/426 (2.58)	2.556 [0.821, 7.962] 0.1188	2.598 [0.820, 8.226] 0.1188	0.016 [-0.002, 0.034] 0.1188	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 29 of 36  
 6:43 22JUN2023  
 PDPM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Male	3/312 (0.96)	TZP_ALL	11/291 (3.78)	3.931 [1.108, 13.951] 0.0285	4.046 [1.117, 14.653] 0.0285	0.028 [0.004, 0.053] 0.0285	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea							
Overall	8/708 (1.13)	TZP_ALL	143/717 (19.94)	17.651 [8.726, 35.703] <.0001	21.799 [10.605, 44.810] <.0001	0.188 [0.158, 0.218] <.0001	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.5778
<=8.5%	3/301 (1.00)	TZP_ALL	46/306 (15.03)	15.083 [4.742, 47.970] <.0001	17.574 [5.402, 57.176] <.0001	0.140 [0.099, 0.182] <.0001	
>8.5%	5/407 (1.23)	TZP_ALL	97/411 (23.60)	19.211 [7.902, 46.703] <.0001	24.837 [9.989, 61.757] <.0001	0.224 [0.181, 0.266] <.0001	
Geographic Region 2							0.3039
Europe	4/219 (1.83)	TZP_ALL	37/224 (16.52)	9.044 [3.279, 24.945] <.0001	10.635 [3.721, 30.393] <.0001	0.147 [0.095, 0.199] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 30 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Latin America	3/406 (0.74)	TZP_ALL	85/409 (20.78)	28.126 [8.967, 88.221] <.0001	35.242 [11.041, 112.490] <.0001	0.200 [0.160, 0.241] <.0001	
US	1/83 (1.20)	TZP_ALL	21/84 (25.00)	20.750 [2.856, 150.742] <.0001	27.333 [3.580, 208.698] <.0001	0.238 [0.142, 0.333] <.0001	
Pooled Age Group 1							0.5077
<65 Years	7/479 (1.46)	TZP_ALL	106/499 (21.24)	14.536 [6.835, 30.912] <.0001	18.187 [8.366, 39.535] <.0001	0.198 [0.160, 0.235] <.0001	
>=65 Years	1/229 (0.44)	TZP_ALL	37/218 (16.97)	38.867 [5.379, 280.828] <.0001	46.608 [6.334, 342.955] <.0001	0.165 [0.115, 0.216] <.0001	
Sex							0.5664
Female	7/396 (1.77)	TZP_ALL	107/426 (25.12)	14.209 [6.697, 30.150] <.0001	18.640 [8.555, 40.616] <.0001	0.233 [0.190, 0.277] <.0001	
Male	1/312 (0.32)	TZP_ALL	36/291 (12.37)	38.598 [5.326, 279.714] <.0001	43.906 [5.978, 322.446] <.0001	0.121 [0.082, 0.159] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 31 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Oedema peripheral							
Overall	14/708 (1.98)	TZP_ALL	4/717 (0.56)	0.282 [0.093, 0.853] 0.0178	0.278 [0.091, 0.849] 0.0178	-0.014 [-0.026, -0.003] 0.0178	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.7632
<=8.5%	3/301 (1.00)	TZP_ALL	1/306 (0.33)	0.328 [0.034, 3.135] 0.3697	0.326 [0.034, 3.149] 0.3697	-0.007 [-0.020, 0.006] 0.3697	
>8.5%	11/407 (2.70)	TZP_ALL	3/411 (0.73)	0.270 [0.076, 0.961] 0.0329	0.265 [0.073, 0.956] 0.0329	-0.020 [-0.038, -0.002] 0.0329	
Geographic Region 2							0.2164
Europe	1/219 (0.46)	TZP_ALL	2/224 (0.89)	1.955 [0.179, 21.409] >.9999	1.964 [0.177, 21.817] >.9999	0.004 [-0.011, 0.020] >.9999	
Latin America	9/406 (2.22)	TZP_ALL	1/409 (0.24)	0.110 [0.014, 0.867] 0.0110	0.108 [0.014, 0.857] 0.0110	-0.020 [-0.035, -0.005] 0.0110	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 32 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	4/83 (4.82)	TZP_ALL	1/84 (1.19)	0.247 [0.028, 2.164] 0.2103	0.238 [0.026, 2.175] 0.2103	-0.036 [-0.088, 0.015] 0.2103	
Pooled Age Group 1							0.6535
<65 Years	8/479 (1.67)	TZP_ALL	3/499 (0.60)	0.360 [0.096, 1.349] 0.1365	0.356 [0.094, 1.350] 0.1365	-0.011 [-0.024, 0.003] 0.1365	
>=65 Years	6/229 (2.62)	TZP_ALL	1/218 (0.46)	0.175 [0.021, 1.442] 0.1229	0.171 [0.020, 1.434] 0.1229	-0.022 [-0.044, 0.001] 0.1229	
Sex							0.3421
Female	9/396 (2.27)	TZP_ALL	4/426 (0.94)	0.413 [0.128, 1.331] 0.1639	0.408 [0.125, 1.334] 0.1639	-0.013 [-0.031, 0.004] 0.1639	
Male	5/312 (1.60)	TZP_ALL	0/291 (0.00)	0.097 [0.005, 1.755] 0.0622	0.096 [0.005, 1.742] 0.0622	-0.016 [-0.030, -0.002] 0.0622	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Vomiting							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 33 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	62/717 (8.65)	15.305 [5.598, 41.845] <.0001	16.660 [6.027, 46.047] <.0001	0.081 [0.060, 0.102] <.0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.1913
<=8.5%	3/301 (1.00)	TZP_ALL	24/306 (7.84)	7.869 [2.395, 25.858] <.0001	8.454 [2.518, 28.385] <.0001	0.068 [0.036, 0.101] <.0001	
>8.5%	1/407 (0.25)	TZP_ALL	38/411 (9.25)	37.630 [5.191, 272.777] <.0001	41.362 [5.651, 302.753] <.0001	0.090 [0.062, 0.118] <.0001	
Geographic Region 2							0.8276
Europe	1/219 (0.46)	TZP_ALL	17/224 (7.59)	16.621 [2.231, 123.817] 0.0001	17.903 [2.361, 135.738] 0.0001	0.071 [0.036, 0.107] 0.0001	
Latin America	2/406 (0.49)	TZP_ALL	35/409 (8.56)	17.372 [4.206, 71.748] <.0001	18.904 [4.515, 79.141] <.0001	0.081 [0.053, 0.109] <.0001	
US	1/83 (1.20)	TZP_ALL	10/84 (11.90)	9.881 [1.294, 75.470] 0.0093	11.081 [1.385, 88.655] 0.0093	0.107 [0.034, 0.180] 0.0093	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 34 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pooled Age Group 1							0.7684
<65 Years	3/479 (0.63)	TZP_ALL	48/499 (9.62)	15.359 [4.816, 48.976] <.0001	16.887 [5.223, 54.600] <.0001	0.090 [0.063, 0.117] <.0001	
>=65 Years	1/229 (0.44)	TZP_ALL	14/218 (6.42)	14.706 [1.950, 110.891] 0.0003	15.647 [2.040, 120.039] 0.0003	0.060 [0.026, 0.093] 0.0003	
Sex							0.3780
Female	4/396 (1.01)	TZP_ALL	45/426 (10.56)	10.458 [3.796, 28.811] <.0001	11.575 [4.123, 32.496] <.0001	0.096 [0.065, 0.126] <.0001	
Male	0/312 (0.00)	TZP_ALL	17/291 (5.84)	37.521 [2.267, 621.108] <.0001	39.845 [2.385, 665.673] <.0001	0.058 [0.031, 0.085] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Weight decreased							
Overall	0/708 (0.00)	TZP_ALL	21/717 (2.93)	42.461 [2.577, 699.599] <.0001	43.741 [2.644, 723.489] <.0001	0.029 [0.017, 0.042] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 35 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Part 1

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0.7398
<=8.5%	0/301 (0.00)	TZP_ALL	14/306 (4.58)	28.527 [1.709, 476.065] 0.0001	29.892 [1.775, 503.397] 0.0001	0.046 [0.022, 0.069] 0.0001	
>8.5%	0/407 (0.00)	TZP_ALL	7/411 (1.70)	14.854 [0.851, 259.230] 0.0152	15.111 [0.860, 265.457] 0.0152	0.017 [0.005, 0.030] 0.0152	
Geographic Region 2							0.9141
Europe	0/219 (0.00)	TZP_ALL	4/224 (1.79)	8.800 [0.477, 162.473] 0.1234	8.959 [0.479, 167.401] 0.1234	0.018 [0.001, 0.035] 0.1234	
Latin America	0/406 (0.00)	TZP_ALL	10/409 (2.44)	20.846 [1.226, 354.562] 0.0018	21.368 [1.248, 365.873] 0.0018	0.024 [0.009, 0.039] 0.0018	
US	0/83 (0.00)	TZP_ALL	7/84 (8.33)	14.822 [0.860, 255.401] 0.0137	16.161 [0.908, 287.716] 0.0137	0.083 [0.024, 0.142] 0.0137	
Pooled Age Group 1							0.9904

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 1

Page 36 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	0/479 (0.00)	TZP_ALL	11/499 (2.20)	22.079 [1.305, 373.635] 0.0009	22.576 [1.327, 384.185] 0.0009	0.022 [0.009, 0.035] 0.0009	
>=65 Years	0/229 (0.00)	TZP_ALL	10/218 (4.59)	22.057 [1.300, 374.136] 0.0007	23.115 [1.346, 396.911] 0.0007	0.046 [0.018, 0.074] 0.0007	
Sex							0.8309
Female	0/396 (0.00)	TZP_ALL	9/426 (2.11)	17.664 [1.031, 302.484] 0.0039	18.044 [1.047, 311.053] 0.0039	0.021 [0.007, 0.035] 0.0039	
Male	0/312 (0.00)	TZP_ALL	12/291 (4.12)	26.801 [1.594, 450.623] 0.0001	27.952 [1.647, 474.272] 0.0001	0.041 [0.018, 0.064] 0.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 1 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD							
TEAEs by PT							
Abdominal distension							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	18.762 [2.518, 139.771] <.0001	19.245 [2.569, 144.149] <.0001	0.025 [0.013, 0.037] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.6629
<30 kg/m2	1/230 (0.43)	TZP_ALL	5/210 (2.38)	5.476 [0.645, 46.492] 0.1078	5.585 [0.647, 48.204] 0.1078	0.019 [-0.003, 0.042] 0.1078	
>=30 to <35 kg/m2	0/261 (0.00)	TZP_ALL	6/265 (2.26)	12.804 [0.725, 226.136] 0.0304	13.100 [0.734, 233.735] 0.0304	0.023 [0.005, 0.041] 0.0304	
>=35 kg/m2	0/217 (0.00)	TZP_ALL	8/242 (3.31)	15.247 [0.885, 262.617] 0.0080	15.768 [0.905, 274.811] 0.0080	0.033 [0.011, 0.056] 0.0080	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7235
No	0/102 (0.00)	TZP_ALL	3/119 (2.52)	6.004 [0.314, 114.878] 0.2510	6.159 [0.314, 120.655] 0.2510	0.025 [-0.003, 0.053] 0.2510	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 2 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes	1/606 (0.17)	TZP_ALL	16/598 (2.68)	16.214 [2.157, 121.876] 0.0001	16.632 [2.199, 125.818] 0.0001	0.025 [0.012, 0.038] 0.0001	
Duration of Diabetes							0.9544
<=10 years	0/232 (0.00)	TZP_ALL	4/227 (1.76)	9.198 [0.498, 169.862] 0.0590	9.362 [0.501, 174.899] 0.0590	0.018 [0.001, 0.035] 0.0590	
>10 years	1/476 (0.21)	TZP_ALL	15/490 (3.06)	14.571 [1.932, 109.878] 0.0005	15.000 [1.974, 114.010] 0.0005	0.029 [0.013, 0.044] 0.0005	
Insulin Optimization							0.8191
No (Group 1A)	0/128 (0.00)	TZP_ALL	3/124 (2.42)	7.225 [0.377, 138.442] 0.1177	7.403 [0.378, 144.817] 0.1177	0.024 [-0.003, 0.051] 0.1177	
Yes (Group 1B/2)	1/580 (0.17)	TZP_ALL	16/593 (2.70)	15.649 [2.082, 117.620] 0.0003	16.055 [2.122, 121.464] 0.0003	0.025 [0.012, 0.039] 0.0003	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 3 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	2/708 (0.28)	TZP_ALL	26/717 (3.63)	12.837 [3.058, 53.881] <.0001	13.282 [3.141, 56.175] <.0001	0.033 [0.019, 0.048] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.1604
<30 kg/m2	0/230 (0.00)	TZP_ALL	7/210 (3.33)	16.425 [0.944, 285.837] 0.0053	16.990 [0.964, 299.330] 0.0053	0.033 [0.009, 0.058] 0.0053	
>=30 to <35 kg/m2	0/261 (0.00)	TZP_ALL	14/265 (5.28)	28.563 [1.713, 476.340] 0.0001	30.153 [1.789, 508.156] 0.0001	0.053 [0.026, 0.080] 0.0001	
>=35 kg/m2	2/217 (0.92)	TZP_ALL	5/242 (2.07)	2.242 [0.439, 11.436] 0.4544	2.268 [0.435, 11.811] 0.4544	0.011 [-0.011, 0.033] 0.4544	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.0922
No	2/102 (1.96)	TZP_ALL	7/119 (5.88)	3.000 [0.637, 14.121] 0.1825	3.125 [0.634, 15.392] 0.1825	0.039 [-0.011, 0.089] 0.1825	
Yes	0/606 (0.00)	TZP_ALL	19/598 (3.18)	39.521 [2.392, 653.071] <.0001	40.817 [2.459, 677.580] <.0001	0.032 [0.018, 0.046] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 4 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Duration of Diabetes							0.6644
<=10 years	0/232 (0.00)	TZP_ALL	7/227 (3.08)	15.330 [0.881, 266.843] 0.0069	15.816 [0.898, 278.572] 0.0069	0.031 [0.008, 0.053] 0.0069	
>10 years	2/476 (0.42)	TZP_ALL	19/490 (3.88)	9.229 [2.161, 39.404] 0.0002	9.561 [2.215, 41.274] 0.0002	0.035 [0.017, 0.053] 0.0002	
Insulin Optimization							0.8792
No (Group 1A)	0/128 (0.00)	TZP_ALL	3/124 (2.42)	7.225 [0.377, 138.442] 0.1177	7.403 [0.378, 144.817] 0.1177	0.024 [-0.003, 0.051] 0.1177	
Yes (Group 1B/2)	2/580 (0.34)	TZP_ALL	23/593 (3.88)	11.248 [2.664, 47.491] <.0001	11.661 [2.737, 49.690] <.0001	0.035 [0.019, 0.052] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain upper							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	23/717 (3.21)	5.678 [1.974, 16.334] 0.0003	5.833 [2.007, 16.953] 0.0003	0.026 [0.012, 0.040] 0.0003	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 5 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline BMI Group 2							0.2854
<30 kg/m2	0/230 (0.00)	TZP_ALL	11/210 (5.24)	25.185 [1.493, 424.754] 0.0003	26.574 [1.556, 453.815] 0.0003	0.052 [0.022, 0.083] 0.0003	
>=30 to <35 kg/m2	2/261 (0.77)	TZP_ALL	7/265 (2.64)	3.447 [0.723, 16.440] 0.1760	3.514 [0.723, 17.073] 0.1760	0.019 [-0.003, 0.041] 0.1760	
>=35 kg/m2	2/217 (0.92)	TZP_ALL	5/242 (2.07)	2.242 [0.439, 11.436] 0.4544	2.268 [0.435, 11.811] 0.4544	0.011 [-0.011, 0.033] 0.4544	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4817
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	4/119 (3.36)	3.429 [0.389, 30.188] 0.3768	3.513 [0.386, 31.945] 0.3768	0.024 [-0.014, 0.061] 0.3768	
Yes	3/606 (0.50)	TZP_ALL	19/598 (3.18)	6.418 [1.909, 21.575] 0.0004	6.596 [1.942, 22.408] 0.0004	0.027 [0.012, 0.042] 0.0004	
Duration of Diabetes							0.3473



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 6 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<=10 years	2/232 (0.86)	TZP_ALL	6/227 (2.64)	3.066 [0.625, 15.032] 0.1717	3.122 [0.624, 15.634] 0.1717	0.018 [-0.006, 0.042] 0.1717	
>10 years	2/476 (0.42)	TZP_ALL	17/490 (3.47)	8.257 [1.918, 35.545] 0.0007	8.518 [1.957, 37.072] 0.0007	0.030 [0.013, 0.048] 0.0007	
Insulin Optimization							0.7825
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	5/124 (4.03)	5.161 [0.612, 43.553] 0.1156	5.336 [0.614, 46.342] 0.1156	0.033 [-0.005, 0.070] 0.1156	
Yes (Group 1B/2)	3/580 (0.52)	TZP_ALL	18/593 (3.04)	5.868 [1.738, 19.816] 0.0014	6.021 [1.764, 20.551] 0.0014	0.025 [0.010, 0.040] 0.0014	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Amylase increased							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	11/717 (1.53)	10.862 [1.406, 83.910] 0.0062	11.016 [1.418, 85.548] 0.0062	0.014 [0.005, 0.023] 0.0062	
Baseline BMI Group 2							0.5376

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 7 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<30 kg/m2	1/230 (0.43)	TZP_ALL	2/210 (0.95)	2.190 [0.200, 23.981] 0.6078	2.202 [0.198, 24.462] 0.6078	0.005 [-0.010, 0.021] 0.6078	
>=30 to <35 kg/m2	0/261 (0.00)	TZP_ALL	4/265 (1.51)	8.864 [0.480, 163.824] 0.1236	9.000 [0.482, 168.004] 0.1236	0.015 [0.000, 0.030] 0.1236	
>=35 kg/m2	0/217 (0.00)	TZP_ALL	5/242 (2.07)	9.866 [0.549, 177.391] 0.0630	10.074 [0.554, 183.245] 0.0630	0.021 [0.003, 0.039] 0.0630	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8237
No	0/102 (0.00)	TZP_ALL	2/119 (1.68)	4.289 [0.208, 88.311] 0.5007	4.362 [0.207, 91.905] 0.5007	0.017 [-0.006, 0.040] 0.5007	
Yes	1/606 (0.17)	TZP_ALL	9/598 (1.51)	9.120 [1.159, 71.766] 0.0109	9.244 [1.168, 73.195] 0.0109	0.013 [0.003, 0.024] 0.0109	
Duration of Diabetes							0.9139
<=10 years	0/232 (0.00)	TZP_ALL	2/227 (0.88)	5.110 [0.247, 105.851] 0.2440	5.155 [0.246, 107.974] 0.2440	0.009 [-0.003, 0.021] 0.2440	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 8 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>10 years	1/476 (0.21)	TZP_ALL	9/490 (1.84)	8.743 [1.112, 68.742] 0.0210	8.888 [1.122, 70.425] 0.0210	0.016 [0.004, 0.029] 0.0210	
Insulin Optimization							0.6673
No (Group 1A)	0/128 (0.00)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	3.096 [0.127, 75.289] 0.4921	3.121 [0.126, 77.356] 0.4921	0.008 [-0.008, 0.024] 0.4921	
Yes (Group 1B/2)	1/580 (0.17)	TZP_ALL	10/593 (1.69)	9.781 [1.256, 76.162] 0.0114	9.931 [1.267, 77.831] 0.0114	0.015 [0.004, 0.026] 0.0114	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Arthralgia							
Overall	26/708 (3.67)	TZP_ALL	12/717 (1.67)	0.456 [0.232, 0.896] 0.0212	0.446 [0.223, 0.892] 0.0212	-0.020 [-0.037, -0.003] 0.0212	
Baseline BMI Group 2							0.6756
<30 kg/m2	6/230 (2.61)	TZP_ALL	4/210 (1.90)	0.730 [0.209, 2.552] 0.7537	0.725 [0.202, 2.605] 0.7537	-0.007 [-0.035, 0.021] 0.7537	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 9 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=30 to <35 kg/m2	12/261 (4.60)	TZP_ALL	5/265 (1.89)	0.410 [0.147, 1.149] 0.0889	0.399 [0.139, 1.149] 0.0889	-0.027 [-0.057, 0.003] 0.0889	
>=35 kg/m2	8/217 (3.69)	TZP_ALL	3/242 (1.24)	0.336 [0.090, 1.251] 0.1256	0.328 [0.086, 1.252] 0.1256	-0.024 [-0.053, 0.004] 0.1256	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5938
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	1/119 (0.84)	0.857 [0.054, 13.531] >.9999	0.856 [0.053, 13.859] >.9999	-0.001 [-0.027, 0.024] >.9999	
Yes	25/606 (4.13)	TZP_ALL	11/598 (1.84)	0.446 [0.221, 0.898] 0.0266	0.436 [0.212, 0.893] 0.0266	-0.023 [-0.042, -0.004] 0.0266	
Duration of Diabetes							0.7856
<=10 years	6/232 (2.59)	TZP_ALL	3/227 (1.32)	0.511 [0.129, 2.019] 0.5037	0.504 [0.125, 2.042] 0.5037	-0.013 [-0.038, 0.013] 0.5037	
>10 years	20/476 (4.20)	TZP_ALL	9/490 (1.84)	0.437 [0.201, 0.950] 0.0375	0.427 [0.192, 0.947] 0.0375	-0.024 [-0.045, -0.002] 0.0375	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 10 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Insulin Optimization							0.7755
No (Group 1A)	2/128 (1.56)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	0.516 [0.047, 5.620] >.9999	0.512 [0.046, 5.721] >.9999	-0.008 [-0.034, 0.019] >.9999	
Yes (Group 1B/2)	24/580 (4.14)	TZP_ALL	11/593 (1.85)	0.448 [0.222, 0.907] 0.0252	0.438 [0.212, 0.902] 0.0252	-0.023 [-0.042, -0.003] 0.0252	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Constipation							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	28/717 (3.91)	6.912 [2.437, 19.605] <.0001	7.152 [2.496, 20.498] <.0001	0.033 [0.018, 0.049] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.5459
<30 kg/m2	0/230 (0.00)	TZP_ALL	7/210 (3.33)	16.425 [0.944, 285.837] 0.0053	16.990 [0.964, 299.330] 0.0053	0.033 [0.009, 0.058] 0.0053	
>=30 to <35 kg/m2	1/261 (0.38)	TZP_ALL	9/265 (3.40)	8.864 [1.131, 69.471] 0.0204	9.141 [1.150, 72.668] 0.0204	0.030 [0.007, 0.053] 0.0204	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 11 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=35 kg/m2	3/217 (1.38)	TZP_ALL	12/242 (4.96)	3.587 [1.026, 12.542] 0.0362	3.722 [1.036, 13.369] 0.0362	0.036 [0.004, 0.067] 0.0362	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8745
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	8/119 (6.72)	6.857 [0.872, 53.907] 0.0402	7.279 [0.895, 59.222] 0.0402	0.057 [0.009, 0.106] 0.0402	
Yes	3/606 (0.50)	TZP_ALL	20/598 (3.34)	6.756 [2.018, 22.615] 0.0002	6.955 [2.056, 23.531] 0.0002	0.028 [0.013, 0.044] 0.0002	
Duration of Diabetes							0.3969
<=10 years	2/232 (0.86)	TZP_ALL	8/227 (3.52)	4.088 [0.878, 19.044] 0.0601	4.201 [0.882, 20.001] 0.0601	0.027 [0.000, 0.053] 0.0601	
>10 years	2/476 (0.42)	TZP_ALL	20/490 (4.08)	9.714 [2.283, 41.333] 0.0001	10.085 [2.344, 43.389] 0.0001	0.037 [0.018, 0.055] 0.0001	
Insulin Optimization							0.8752

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 12 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
No (Group 1A)	0/128 (0.00)	TZP_ALL	3/124 (2.42)	7.225 [0.377, 138.442] 0.1177	7.403 [0.378, 144.817] 0.1177	0.024 [-0.003, 0.051] 0.1177	
Yes (Group 1B/2)	4/580 (0.69)	TZP_ALL	25/593 (4.22)	6.113 [2.141, 17.456] <.0001	6.338 [2.192, 18.327] <.0001	0.035 [0.018, 0.053] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Decreased appetite							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	88/717 (12.27)	86.895 [12.138, 622.060] <.0001	98.913 [13.739, 712.108] <.0001	0.121 [0.097, 0.145] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.4015
<30 kg/m2	0/230 (0.00)	TZP_ALL	37/210 (17.62)	82.126 [5.075, 1329.044] <.0001	99.640 [6.076, 1633.911] <.0001	0.176 [0.125, 0.228] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	0/261 (0.00)	TZP_ALL	30/265 (11.32)	60.081 [3.693, 977.410] <.0001	67.735 [4.119, 1113.846] <.0001	0.113 [0.075, 0.151] <.0001	
>=35 kg/m2	1/217 (0.46)	TZP_ALL	21/242 (8.68)	18.831 [2.554, 138.821] <.0001	20.525 [2.737, 153.926] <.0001	0.082 [0.046, 0.119] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 13 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7110
No	0/102 (0.00)	TZP_ALL	15/119 (12.61)	26.590 [1.611, 438.914] <.0001	30.407 [1.796, 514.900] <.0001	0.126 [0.066, 0.186] <.0001	
Yes	1/606 (0.17)	TZP_ALL	73/598 (12.21)	73.977 [10.315, 530.519] <.0001	84.124 [11.652, 607.342] <.0001	0.120 [0.094, 0.147] <.0001	
Duration of Diabetes							0.1043
<=10 years	1/232 (0.43)	TZP_ALL	15/227 (6.61)	15.330 [2.042, 115.099] 0.0002	16.344 [2.141, 124.797] 0.0002	0.062 [0.028, 0.095] 0.0002	
>10 years	0/476 (0.00)	TZP_ALL	73/490 (14.90)	142.804 [8.874, 2298.095] <.0001	167.774 [10.364, 2716.059] <.0001	0.149 [0.117, 0.181] <.0001	
Insulin Optimization							0.1169
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	15/124 (12.10)	15.484 [2.076, 115.459] 0.0002	17.477 [2.272, 134.457] 0.0002	0.113 [0.054, 0.173] 0.0002	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 14 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes (Group 1B/2)	0/580 (0.00)	TZP_ALL	73/593 (12.31)	143.780 [8.930, 2314.966] <.0001	163.945 [10.133, 2652.525] <.0001	0.123 [0.097, 0.150] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea							
Overall	17/708 (2.40)	TZP_ALL	91/717 (12.69)	5.286 [3.183, 8.779] <.0001	5.909 [3.481, 10.029] <.0001	0.103 [0.076, 0.130] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.4143
<30 kg/m2	6/230 (2.61)	TZP_ALL	34/210 (16.19)	6.206 [2.659, 14.484] <.0001	7.212 [2.962, 17.563] <.0001	0.136 [0.082, 0.190] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	5/261 (1.92)	TZP_ALL	35/265 (13.21)	6.894 [2.744, 17.323] <.0001	7.791 [3.002, 20.223] <.0001	0.113 [0.069, 0.157] <.0001	
>=35 kg/m2	6/217 (2.76)	TZP_ALL	22/242 (9.09)	3.288 [1.358, 7.958] 0.0055	3.517 [1.398, 8.844] 0.0055	0.063 [0.021, 0.106] 0.0055	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.2120

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 15 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	21/119 (17.65)	18.000 [2.464, 131.493] <.0001	21.643 [2.856, 164.009] <.0001	0.167 [0.096, 0.238] <.0001	
Yes	16/606 (2.64)	TZP_ALL	70/598 (11.71)	4.434 [2.606, 7.542] <.0001	4.889 [2.805, 8.521] <.0001	0.091 [0.062, 0.119] <.0001	
Duration of Diabetes							0.6019
<=10 years	5/232 (2.16)	TZP_ALL	22/227 (9.69)	4.497 [1.733, 11.670] 0.0006	4.872 [1.812, 13.102] 0.0006	0.075 [0.033, 0.118] 0.0006	
>10 years	12/476 (2.52)	TZP_ALL	69/490 (14.08)	5.586 [3.066, 10.177] <.0001	6.337 [3.385, 11.864] <.0001	0.116 [0.082, 0.149] <.0001	
Insulin Optimization							0.2180
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	18/124 (14.52)	18.581 [2.518, 137.084] <.0001	21.566 [2.832, 164.224] <.0001	0.137 [0.073, 0.201] <.0001	
Yes (Group 1B/2)	16/580 (2.76)	TZP_ALL	73/593 (12.31)	4.462 [2.630, 7.572] <.0001	4.949 [2.844, 8.611] <.0001	0.096 [0.066, 0.125] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 16 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dizziness							
Overall	7/708 (0.99)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	3.527 [1.535, 8.101] 0.0019	3.618 [1.555, 8.420] 0.0019	0.025 [0.010, 0.040] 0.0019	
Baseline BMI Group 2							0.4236
<30 kg/m2	1/230 (0.43)	TZP_ALL	9/210 (4.29)	9.857 [1.259, 77.145] 0.0082	10.254 [1.288, 81.638] 0.0082	0.039 [0.010, 0.067] 0.0082	
>=30 to <35 kg/m2	3/261 (1.15)	TZP_ALL	10/265 (3.77)	3.283 [0.914, 11.794] 0.0884	3.373 [0.918, 12.397] 0.0884	0.026 [0.000, 0.053] 0.0884	
>=35 kg/m2	3/217 (1.38)	TZP_ALL	6/242 (2.48)	1.793 [0.454, 7.084] 0.5094	1.814 [0.448, 7.341] 0.5094	0.011 [-0.014, 0.036] 0.5094	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5279
No	0/102 (0.00)	TZP_ALL	4/119 (3.36)	7.720 [0.421, 141.680] 0.1260	7.987 [0.425, 150.151] 0.1260	0.034 [0.001, 0.066] 0.1260	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 17 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes	7/606 (1.16)	TZP_ALL	21/598 (3.51)	3.040 [1.302, 7.098] 0.0071	3.114 [1.314, 7.382] 0.0071	0.024 [0.007, 0.041] 0.0071	
Duration of Diabetes							0.7657
<=10 years	3/232 (1.29)	TZP_ALL	9/227 (3.96)	3.066 [0.841, 11.180] 0.0851	3.151 [0.842, 11.794] 0.0851	0.027 [-0.003, 0.056] 0.0851	
>10 years	4/476 (0.84)	TZP_ALL	16/490 (3.27)	3.886 [1.309, 11.538] 0.0112	3.983 [1.322, 12.002] 0.0112	0.024 [0.007, 0.042] 0.0112	
Insulin Optimization							0.2723
No (Group 1A)	0/128 (0.00)	TZP_ALL	6/124 (4.84)	13.418 [0.764, 235.670] 0.0133	14.097 [0.786, 252.956] 0.0133	0.048 [0.011, 0.086] 0.0133	
Yes (Group 1B/2)	7/580 (1.21)	TZP_ALL	19/593 (3.20)	2.655 [1.125, 6.267] 0.0275	2.710 [1.130, 6.495] 0.0275	0.020 [0.003, 0.037] 0.0275	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyspepsia							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 18 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	69/717 (9.62)	17.033 [6.250, 46.423] <.0001	18.741 [6.801, 51.641] <.0001	0.091 [0.068, 0.113] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.4129
<30 kg/m2	1/230 (0.43)	TZP_ALL	30/210 (14.29)	32.857 [4.520, 238.825] <.0001	38.167 [5.155, 282.553] <.0001	0.139 [0.090, 0.187] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	2/261 (0.77)	TZP_ALL	15/265 (5.66)	7.387 [1.706, 31.982] 0.0020	7.770 [1.759, 34.325] 0.0020	0.049 [0.019, 0.079] 0.0020	
>=35 kg/m2	1/217 (0.46)	TZP_ALL	24/242 (9.92)	21.521 [2.936, 157.746] <.0001	23.780 [3.189, 177.336] <.0001	0.095 [0.056, 0.133] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7924
No	0/102 (0.00)	TZP_ALL	11/119 (9.24)	19.728 [1.177, 330.677] 0.0010	21.728 [1.264, 373.483] 0.0010	0.092 [0.040, 0.144] 0.0010	
Yes	4/606 (0.66)	TZP_ALL	58/598 (9.70)	14.694 [5.368, 40.219] <.0001	16.165 [5.830, 44.821] <.0001	0.090 [0.066, 0.115] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 19 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Duration of Diabetes							0.5753
<=10 years	1/232 (0.43)	TZP_ALL	28/227 (12.33)	28.617 [3.926, 208.562] <.0001	32.503 [4.383, 241.040] <.0001	0.119 [0.075, 0.163] <.0001	
>10 years	3/476 (0.63)	TZP_ALL	41/490 (8.37)	13.276 [4.139, 42.582] <.0001	14.397 [4.427, 46.823] <.0001	0.077 [0.052, 0.103] <.0001	
Insulin Optimization							0.8877
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	17/124 (13.71)	17.548 [2.371, 129.875] <.0001	20.178 [2.642, 154.114] <.0001	0.129 [0.067, 0.192] <.0001	
Yes (Group 1B/2)	3/580 (0.52)	TZP_ALL	52/593 (8.77)	16.953 [5.325, 53.979] <.0001	18.487 [5.740, 59.544] <.0001	0.083 [0.059, 0.106] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Eructation							
Overall	0/708 (0.00)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	50.360 [3.072, 825.614] <.0001	52.178 [3.170, 858.749] <.0001	0.035 [0.021, 0.048] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 20 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline BMI Group 2							0.9520
<30 kg/m2	0/230 (0.00)	TZP_ALL	5/210 (2.38)	12.045 [0.670, 216.520] 0.0241	12.338 [0.678, 224.496] 0.0241	0.024 [0.003, 0.044] 0.0241	
>=30 to <35 kg/m2	0/261 (0.00)	TZP_ALL	11/265 (4.15)	22.653 [1.342, 382.444] 0.0009	23.633 [1.385, 403.149] 0.0009	0.042 [0.017, 0.066] 0.0009	
>=35 kg/m2	0/217 (0.00)	TZP_ALL	9/242 (3.72)	17.041 [0.998, 291.067] 0.0040	17.698 [1.024, 305.901] 0.0040	0.037 [0.013, 0.061] 0.0040	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4761
No	0/102 (0.00)	TZP_ALL	5/119 (4.20)	9.435 [0.528, 168.587] 0.0634	9.847 [0.538, 180.275] 0.0634	0.042 [0.006, 0.078] 0.0634	
Yes	0/606 (0.00)	TZP_ALL	20/598 (3.34)	41.548 [2.519, 685.387] <.0001	42.984 [2.594, 712.341] <.0001	0.033 [0.019, 0.048] <.0001	
Duration of Diabetes							0.4577

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 21 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<=10 years	0/232 (0.00)	TZP_ALL	4/227 (1.76)	9.198 [0.498, 169.862] 0.0590	9.362 [0.501, 174.899] 0.0590	0.018 [0.001, 0.035] 0.0590	
>10 years	0/476 (0.00)	TZP_ALL	21/490 (4.29)	41.773 [2.538, 687.636] <.0001	43.641 [2.636, 722.522] <.0001	0.043 [0.025, 0.061] <.0001	
Insulin Optimization							0.1122
Yes (Group 1B/2)	0/580 (0.00)	TZP_ALL	25/593 (4.22)	49.883 [3.044, 817.449] <.0001	52.077 [3.163, 857.441] <.0001	0.042 [0.026, 0.058] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Flatulence							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	24.686 [3.354, 181.694] <.0001	25.542 [3.451, 189.019] <.0001	0.033 [0.020, 0.047] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.5300
<30 kg/m2	0/230 (0.00)	TZP_ALL	8/210 (3.81)	18.615 [1.081, 320.543] 0.0025	19.351 [1.110, 337.353] 0.0025	0.038 [0.012, 0.064] 0.0025	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 22 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=30 to <35 kg/m2	1/261 (0.38)	TZP_ALL	6/265 (2.26)	5.909 [0.716, 48.747] 0.1226	6.023 [0.720, 50.380] 0.1226	0.019 [-0.001, 0.038] 0.1226	
>=35 kg/m2	0/217 (0.00)	TZP_ALL	11/242 (4.55)	20.629 [1.223, 347.996] 0.0010	21.609 [1.266, 368.920] 0.0010	0.045 [0.019, 0.072] 0.0010	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7202
No	0/102 (0.00)	TZP_ALL	10/119 (8.40)	18.013 [1.069, 303.629] 0.0020	19.658 [1.137, 339.765] 0.0020	0.084 [0.034, 0.134] 0.0020	
Yes	1/606 (0.17)	TZP_ALL	15/598 (2.51)	15.201 [2.014, 114.712] 0.0002	15.566 [2.050, 118.218] 0.0002	0.023 [0.010, 0.036] 0.0002	
Duration of Diabetes							0.7996
<=10 years	0/232 (0.00)	TZP_ALL	8/227 (3.52)	17.374 [1.009, 299.243] 0.0034	18.007 [1.033, 313.838] 0.0034	0.035 [0.011, 0.059] 0.0034	
>10 years	1/476 (0.21)	TZP_ALL	17/490 (3.47)	16.514 [2.206, 123.602] 0.0001	17.072 [2.263, 128.796] 0.0001	0.033 [0.016, 0.049] 0.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 23 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Insulin Optimization							0.3656
No (Group 1A)	0/128 (0.00)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	3.096 [0.127, 75.289] 0.4921	3.121 [0.126, 77.356] 0.4921	0.008 [-0.008, 0.024] 0.4921	
Yes (Group 1B/2)	1/580 (0.17)	TZP_ALL	24/593 (4.05)	23.474 [3.186, 172.948] <.0001	24.422 [3.293, 181.127] <.0001	0.039 [0.023, 0.055] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastrooesophageal reflux disease							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	14/717 (1.95)	3.456 [1.143, 10.449] 0.0299	3.505 [1.148, 10.700] 0.0299	0.014 [0.002, 0.025] 0.0299	
Baseline BMI Group 2							0.8928
<30 kg/m2	3/230 (1.30)	TZP_ALL	7/210 (3.33)	2.556 [0.669, 9.755] 0.2046	2.609 [0.666, 10.224] 0.2046	0.020 [-0.008, 0.049] 0.2046	
>=30 to <35 kg/m2	0/261 (0.00)	TZP_ALL	2/265 (0.75)	4.925 [0.238, 102.086] 0.4991	4.962 [0.237, 103.855] 0.4991	0.008 [-0.003, 0.018] 0.4991	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 24 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=35 kg/m2	1/217 (0.46)	TZP_ALL	5/242 (2.07)	4.483 [0.528, 38.076] 0.2199	4.557 [0.528, 39.314] 0.2199	0.016 [-0.004, 0.036] 0.2199	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.8923
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	4/119 (3.36)	3.429 [0.389, 30.188] 0.3768	3.513 [0.386, 31.945] 0.3768	0.024 [-0.014, 0.061] 0.3768	
Yes	3/606 (0.50)	TZP_ALL	10/598 (1.67)	3.378 [0.934, 12.213] 0.0546	3.418 [0.936, 12.483] 0.0546	0.012 [0.000, 0.023] 0.0546	
Duration of Diabetes							0.7963
<=10 years	1/232 (0.43)	TZP_ALL	3/227 (1.32)	3.066 [0.321, 29.258] 0.3680	3.094 [0.319, 29.964] 0.3680	0.009 [-0.008, 0.026] 0.3680	
>10 years	3/476 (0.63)	TZP_ALL	11/490 (2.24)	3.562 [1.000, 12.688] 0.0560	3.621 [1.004, 13.060] 0.0560	0.016 [0.001, 0.031] 0.0560	
Insulin Optimization							0.9785

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 25 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
No (Group 1A)	0/128 (0.00)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	3.096 [0.127, 75.289] 0.4921	3.121 [0.126, 77.356] 0.4921	0.008 [-0.008, 0.024] 0.4921	
Yes (Group 1B/2)	4/580 (0.69)	TZP_ALL	13/593 (2.19)	3.179 [1.043, 9.692] 0.0477	3.228 [1.046, 9.957] 0.0477	0.015 [0.001, 0.029] 0.0477	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypoglycaemia							
Overall	29/708 (4.10)	TZP_ALL	3/717 (0.42)	0.102 [0.031, 0.334] <.0001	0.098 [0.030, 0.324] <.0001	-0.037 [-0.052, -0.021] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.5299
<30 kg/m2	15/230 (6.52)	TZP_ALL	3/210 (1.43)	0.219 [0.064, 0.746] 0.0074	0.208 [0.059, 0.728] 0.0074	-0.051 [-0.087, -0.015] 0.0074	
>=30 to <35 kg/m2	7/261 (2.68)	TZP_ALL	0/265 (0.00)	0.066 [0.004, 1.144] 0.0071	0.064 [0.004, 1.125] 0.0071	-0.027 [-0.046, -0.007] 0.0071	
>=35 kg/m2	7/217 (3.23)	TZP_ALL	0/242 (0.00)	0.060 [0.003, 1.041] 0.0050	0.058 [0.003, 1.019] 0.0050	-0.032 [-0.056, -0.009] 0.0050	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 26 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6033
No	6/102 (5.88)	TZP_ALL	1/119 (0.84)	0.143 [0.017, 1.167] 0.0506	0.136 [0.016, 1.146] 0.0506	-0.050 [-0.099, -0.002] 0.0506	
Yes	23/606 (3.80)	TZP_ALL	2/598 (0.33)	0.088 [0.021, 0.372] <.0001	0.085 [0.020, 0.362] <.0001	-0.035 [-0.051, -0.019] <.0001	
Duration of Diabetes							0.9353
<=10 years	4/232 (1.72)	TZP_ALL	0/227 (0.00)	0.114 [0.006, 2.097] 0.1235	0.112 [0.006, 2.085] 0.1235	-0.017 [-0.034, 0.000] 0.1235	
>10 years	25/476 (5.25)	TZP_ALL	3/490 (0.61)	0.117 [0.035, 0.384] <.0001	0.111 [0.033, 0.371] <.0001	-0.046 [-0.068, -0.025] <.0001	
Insulin Optimization							0.3629
No (Group 1A)	5/128 (3.91)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	0.206 [0.024, 1.742] 0.2135	0.200 [0.023, 1.737] 0.2135	-0.031 [-0.068, 0.006] 0.2135	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 27 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes (Group 1B/2)	24/580 (4.14)	TZP_ALL	2/593 (0.34)	0.082 [0.019, 0.343] <.0001	0.078 [0.018, 0.333] <.0001	-0.038 [-0.055, -0.021] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Lipase increased							
Overall	7/708 (0.99)	TZP_ALL	22/717 (3.07)	3.103 [1.334, 7.219] 0.0075	3.170 [1.345, 7.469] 0.0075	0.021 [0.006, 0.035] 0.0075	
Baseline BMI Group 2							0.3645
<30 kg/m <sup>2</sup>	3/230 (1.30)	TZP_ALL	3/210 (1.43)	1.095 [0.223, 5.367] >.9999	1.097 [0.219, 5.494] >.9999	0.001 [-0.020, 0.023] >.9999	
>=30 to <35 kg/m <sup>2</sup>	2/261 (0.77)	TZP_ALL	7/265 (2.64)	3.447 [0.723, 16.440] 0.1760	3.514 [0.723, 17.073] 0.1760	0.019 [-0.003, 0.041] 0.1760	
>=35 kg/m <sup>2</sup>	2/217 (0.92)	TZP_ALL	12/242 (4.96)	5.380 [1.218, 23.770] 0.0134	5.609 [1.241, 25.350] 0.0134	0.040 [0.010, 0.071] 0.0134	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4715

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 28 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	2/119 (1.68)	1.714 [0.158, 18.631] >.9999	1.726 [0.154, 19.322] >.9999	0.007 [-0.023, 0.037] >.9999	
Yes	6/606 (0.99)	TZP_ALL	20/598 (3.34)	3.378 [1.366, 8.352] 0.0052	3.460 [1.380, 8.678] 0.0052	0.024 [0.007, 0.040] 0.0052	
Duration of Diabetes							0.7187
<=10 years	2/232 (0.86)	TZP_ALL	5/227 (2.20)	2.555 [0.501, 13.035] 0.2806	2.590 [0.497, 13.489] 0.2806	0.013 [-0.009, 0.036] 0.2806	
>10 years	5/476 (1.05)	TZP_ALL	17/490 (3.47)	3.303 [1.228, 8.881] 0.0159	3.386 [1.239, 9.252] 0.0159	0.024 [0.006, 0.043] 0.0159	
Insulin Optimization							0.5397
No (Group 1A)	2/128 (1.56)	TZP_ALL	4/124 (3.23)	2.065 [0.385, 11.070] 0.4411	2.100 [0.378, 11.677] 0.4411	0.017 [-0.021, 0.054] 0.4411	
Yes (Group 1B/2)	5/580 (0.86)	TZP_ALL	18/593 (3.04)	3.521 [1.316, 9.421] 0.0100	3.600 [1.328, 9.762] 0.0100	0.022 [0.006, 0.037] 0.0100	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 29 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea							
Overall	8/708 (1.13)	TZP_ALL	143/717 (19.94)	17.651 [8.726, 35.703] <.0001	21.799 [10.605, 44.810] <.0001	0.188 [0.158, 0.218] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.0842
<30 kg/m2	1/230 (0.43)	TZP_ALL	51/210 (24.29)	55.857 [7.788, 400.624] <.0001	73.453 [10.047, 537.025] <.0001	0.239 [0.180, 0.297] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	2/261 (0.77)	TZP_ALL	53/265 (20.00)	26.100 [6.427, 105.992] <.0001	32.375 [7.799, 134.400] <.0001	0.192 [0.143, 0.242] <.0001	
>=35 kg/m2	5/217 (2.30)	TZP_ALL	39/242 (16.12)	6.994 [2.807, 17.425] <.0001	8.146 [3.148, 21.077] <.0001	0.138 [0.088, 0.189] <.0001	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4741
No	2/102 (1.96)	TZP_ALL	28/119 (23.53)	12.000 [2.930, 49.149] <.0001	15.385 [3.564, 66.403] <.0001	0.216 [0.135, 0.297] <.0001	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 30 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Yes	6/606 (0.99)	TZP_ALL	115/598 (19.23)	19.423 [8.615, 43.790] <.0001	23.810 [10.388, 54.573] <.0001	0.182 [0.150, 0.215] <.0001	
Duration of Diabetes							0.1296
<=10 years	4/232 (1.72)	TZP_ALL	37/227 (16.30)	9.454 [3.425, 26.093] <.0001	11.100 [3.887, 31.701] <.0001	0.146 [0.095, 0.197] <.0001	
>10 years	4/476 (0.84)	TZP_ALL	106/490 (21.63)	25.743 [9.563, 69.301] <.0001	32.573 [11.895, 89.195] <.0001	0.208 [0.171, 0.245] <.0001	
Insulin Optimization							0.6117
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	16/124 (12.90)	16.516 [2.224, 122.667] <.0001	18.815 [2.455, 144.193] <.0001	0.121 [0.060, 0.182] <.0001	
Yes (Group 1B/2)	7/580 (1.21)	TZP_ALL	127/593 (21.42)	17.745 [8.363, 37.652] <.0001	22.309 [10.322, 48.215] <.0001	0.202 [0.168, 0.236] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Oedema peripheral							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 31 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	14/708 (1.98)	TZP_ALL	4/717 (0.56)	0.282 [0.093, 0.853] 0.0178	0.278 [0.091, 0.849] 0.0178	-0.014 [-0.026, -0.003] 0.0178	
Baseline BMI Group 2							0.2926
<30 kg/m2	4/230 (1.74)	TZP_ALL	3/210 (1.43)	0.821 [0.186, 3.627] >.9999	0.819 [0.181, 3.702] >.9999	-0.003 [-0.026, 0.020] >.9999	
>=30 to <35 kg/m2	5/261 (1.92)	TZP_ALL	1/265 (0.38)	0.197 [0.023, 1.675] 0.1204	0.194 [0.023, 1.671] 0.1204	-0.015 [-0.034, 0.003] 0.1204	
>=35 kg/m2	5/217 (2.30)	TZP_ALL	0/242 (0.00)	0.082 [0.005, 1.466] 0.0230	0.080 [0.004, 1.449] 0.0230	-0.023 [-0.043, -0.003] 0.0230	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.3619
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	1/119 (0.84)	0.857 [0.054, 13.531] >.9999	0.856 [0.053, 13.859] >.9999	-0.001 [-0.027, 0.024] >.9999	
Yes	13/606 (2.15)	TZP_ALL	3/598 (0.50)	0.234 [0.067, 0.816] 0.0205	0.230 [0.065, 0.811] 0.0205	-0.016 [-0.029, -0.004] 0.0205	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 32 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Duration of Diabetes							0.1398
<=10 years	2/232 (0.86)	TZP_ALL	2/227 (0.88)	1.022 [0.145, 7.194] >.9999	1.022 [0.143, 7.319] >.9999	0.000 [-0.017, 0.017] >.9999	
>10 years	12/476 (2.52)	TZP_ALL	2/490 (0.41)	0.162 [0.036, 0.720] 0.0063	0.158 [0.035, 0.712] 0.0063	-0.021 [-0.036, -0.006] 0.0063	
Insulin Optimization							0.2789
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	1.032 [0.065, 16.322] >.9999	1.033 [0.064, 16.691] >.9999	0.000 [-0.022, 0.022] >.9999	
Yes (Group 1B/2)	13/580 (2.24)	TZP_ALL	3/593 (0.51)	0.226 [0.065, 0.788] 0.0113	0.222 [0.063, 0.782] 0.0113	-0.017 [-0.031, -0.004] 0.0113	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Vomiting							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	62/717 (8.65)	15.305 [5.598, 41.845] <.0001	16.660 [6.027, 46.047] <.0001	0.081 [0.060, 0.102] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 33 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline BMI Group 2							0.3481
<30 kg/m2	1/230 (0.43)	TZP_ALL	24/210 (11.43)	26.286 [3.587, 192.605] <.0001	29.548 [3.960, 220.466] <.0001	0.110 [0.066, 0.154] <.0001	
>=30 to <35 kg/m2	1/261 (0.38)	TZP_ALL	25/265 (9.43)	24.623 [3.361, 180.390] <.0001	27.083 [3.642, 201.418] <.0001	0.091 [0.055, 0.126] <.0001	
>=35 kg/m2	2/217 (0.92)	TZP_ALL	13/242 (5.37)	5.829 [1.330, 25.537] 0.0077	6.103 [1.361, 27.358] 0.0077	0.045 [0.013, 0.076] 0.0077	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6356
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	14/119 (11.76)	12.000 [1.606, 89.689] 0.0010	13.467 [1.739, 104.301] 0.0010	0.108 [0.047, 0.169] 0.0010	
Yes	3/606 (0.50)	TZP_ALL	48/598 (8.03)	16.214 [5.078, 51.770] <.0001	17.542 [5.433, 56.640] <.0001	0.075 [0.053, 0.098] <.0001	
Duration of Diabetes							0.8049

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 34 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<=10 years	1/232 (0.43)	TZP_ALL	21/227 (9.25)	21.463 [2.911, 158.228] <.0001	23.549 [3.140, 176.607] <.0001	0.088 [0.050, 0.127] <.0001	
>10 years	3/476 (0.63)	TZP_ALL	41/490 (8.37)	13.276 [4.139, 42.582] <.0001	14.397 [4.427, 46.823] <.0001	0.077 [0.052, 0.103] <.0001	
Insulin Optimization							0.4917
No (Group 1A)	1/128 (0.78)	TZP_ALL	10/124 (8.06)	10.323 [1.341, 79.446] 0.0048	11.140 [1.404, 88.384] 0.0048	0.073 [0.023, 0.123] 0.0048	
Yes (Group 1B/2)	3/580 (0.52)	TZP_ALL	52/593 (8.77)	16.953 [5.325, 53.979] <.0001	18.487 [5.740, 59.544] <.0001	0.083 [0.059, 0.106] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Weight decreased							
Overall	0/708 (0.00)	TZP_ALL	21/717 (2.93)	42.461 [2.577, 699.599] <.0001	43.741 [2.644, 723.489] <.0001	0.029 [0.017, 0.042] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.8507

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 35 of 36

6:43 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<30 kg/m2	0/230 (0.00)	TZP_ALL	11/210 (5.24)	25.185 [1.493, 424.754] 0.0003	26.574 [1.556, 453.815] 0.0003	0.052 [0.022, 0.083] 0.0003	
>=30 to <35 kg/m2	0/261 (0.00)	TZP_ALL	6/265 (2.26)	12.804 [0.725, 226.136] 0.0304	13.100 [0.734, 233.735] 0.0304	0.023 [0.005, 0.041] 0.0304	
>=35 kg/m2	0/217 (0.00)	TZP_ALL	4/242 (1.65)	8.072 [0.437, 149.071] 0.1256	8.208 [0.439, 153.326] 0.1256	0.017 [0.000, 0.033] 0.1256	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4650
No	0/102 (0.00)	TZP_ALL	4/119 (3.36)	7.720 [0.421, 141.680] 0.1260	7.987 [0.425, 150.151] 0.1260	0.034 [0.001, 0.066] 0.1260	
Yes	0/606 (0.00)	TZP_ALL	17/598 (2.84)	35.468 [2.138, 588.445] <.0001	36.505 [2.190, 608.422] <.0001	0.028 [0.015, 0.042] <.0001	
Duration of Diabetes							0.6900
<=10 years	0/232 (0.00)	TZP_ALL	6/227 (2.64)	13.286 [0.753, 234.468] 0.0141	13.646 [0.764, 243.651] 0.0141	0.026 [0.006, 0.047] 0.0141	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 2

Page 36 of 36

6:43 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>10 years	0/476 (0.00)	TZP_ALL	15/490 (3.06)	30.115 [1.807, 501.882] <.0001	31.065 [1.853, 520.668] <.0001	0.031 [0.015, 0.046] <.0001	
Insulin Optimization							0.4396
No (Group 1A)	0/128 (0.00)	TZP_ALL	3/124 (2.42)	7.225 [0.377, 138.442] 0.1177	7.403 [0.378, 144.817] 0.1177	0.024 [-0.003, 0.051] 0.1177	
Yes (Group 1B/2)	0/580 (0.00)	TZP_ALL	18/593 (3.04)	36.190 [2.186, 599.115] <.0001	37.321 [2.244, 620.762] <.0001	0.030 [0.017, 0.044] <.0001	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_2.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_2.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 1 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD							
TEAEs by PT							
Abdominal distension							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	18.762 [2.518, 139.771] <.0001	19.245 [2.569, 144.149] <.0001	0.025 [0.013, 0.037] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.8603
<40 kg/m2	1/624 (0.16)	TZP_ALL	15/617 (2.43)	15.170 [2.010, 114.493] 0.0002	15.523 [2.044, 117.881] 0.0002	0.023 [0.010, 0.035] 0.0002	
>=40 kg/m2	0/84 (0.00)	TZP_ALL	4/100 (4.00)	7.567 [0.413, 138.546] 0.1266	7.881 [0.418, 148.522] 0.1266	0.040 [0.002, 0.078] 0.1266	
Baseline eGFR Group 1							0.4484
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL	1/65 (1.54)	3.000 [0.124, 72.301] >.9999	3.047 [0.122, 76.174] >.9999	0.015 [-0.015, 0.045] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	1/643 (0.16)	TZP_ALL	18/652 (2.76)	17.752 [2.377, 132.581] <.0001	18.227 [2.426, 136.944] <.0001	0.026 [0.013, 0.039] <.0001	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 2 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
OECD Countries							0.7479
Non-OECD	0/437 (0.00)	TZP_ALL	7/445 (1.57)	14.731 [0.844, 257.134] 0.0153	14.966 [0.852, 262.839] 0.0153	0.016 [0.004, 0.027] 0.0153	
OECD	1/271 (0.37)	TZP_ALL	12/272 (4.41)	11.956 [1.565, 91.311] 0.0031	12.462 [1.609, 96.519] 0.0031	0.040 [0.015, 0.066] 0.0031	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain							
Overall	2/708 (0.28)	TZP_ALL	26/717 (3.63)	12.837 [3.058, 53.881] <.0001	13.282 [3.141, 56.175] <.0001	0.033 [0.019, 0.048] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.0230
<40 kg/m2	1/624 (0.16)	TZP_ALL	26/617 (4.21)	26.295 [3.579, 193.171] <.0001	27.408 [3.708, 202.613] <.0001	0.041 [0.024, 0.057] <.0001	
>=40 kg/m2	1/84 (1.19)	TZP_ALL	0/100 (0.00)	0.280 [0.012, 6.790] 0.4565	0.277 [0.011, 6.888] 0.4565	-0.012 [-0.035, 0.011] 0.4565	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 3 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline eGFR Group 1							0.4905
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL	1/65 (1.54)	3.000 [0.124, 72.301] >.9999	3.047 [0.122, 76.174] >.9999	0.015 [-0.015, 0.045] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	2/643 (0.31)	TZP_ALL	25/652 (3.83)	12.327 [2.932, 51.830] <.0001	12.779 [3.014, 54.179] <.0001	0.035 [0.020, 0.051] <.0001	
OECD Countries							0.0656
Non-OECD	0/437 (0.00)	TZP_ALL	21/445 (4.72)	42.228 [2.566, 694.941] <.0001	44.317 [2.676, 733.917] <.0001	0.047 [0.027, 0.067] <.0001	
OECD	2/271 (0.74)	TZP_ALL	5/272 (1.84)	2.491 [0.487, 12.728] 0.4501	2.519 [0.484, 13.096] 0.4501	0.011 [-0.008, 0.030] 0.4501	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain upper							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	23/717 (3.21)	5.678 [1.974, 16.334] 0.0003	5.833 [2.007, 16.953] 0.0003	0.026 [0.012, 0.040] 0.0003	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 4 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline BMI Group 3							0.2076
<40 kg/m2	3/624 (0.48)	TZP_ALL	21/617 (3.40)	7.079 [2.123, 23.613] 0.0001	7.294 [2.164, 24.580] 0.0001	0.029 [0.014, 0.045] 0.0001	
>=40 kg/m2	1/84 (1.19)	TZP_ALL	2/100 (2.00)	1.680 [0.155, 18.204] >.9999	1.694 [0.151, 19.015] >.9999	0.008 [-0.028, 0.044] >.9999	
Baseline eGFR Group 1							0.4242
>=60 mL/min/1.73m2	4/643 (0.62)	TZP_ALL	23/652 (3.53)	5.671 [1.972, 16.305] 0.0003	5.841 [2.009, 16.987] 0.0003	0.029 [0.014, 0.044] 0.0003	
OECD Countries							0.2325
Non-OECD	2/437 (0.46)	TZP_ALL	18/445 (4.04)	8.838 [2.063, 37.863] 0.0004	9.169 [2.115, 39.755] 0.0004	0.036 [0.017, 0.055] 0.0004	
OECD	2/271 (0.74)	TZP_ALL	5/272 (1.84)	2.491 [0.487, 12.728] 0.4501	2.519 [0.484, 13.096] 0.4501	0.011 [-0.008, 0.030] 0.4501	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 5 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD							
TEAEs by PT							
Amylase increased							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	11/717 (1.53)	10.862 [1.406, 83.910] 0.0062	11.016 [1.418, 85.548] 0.0062	0.014 [0.005, 0.023] 0.0062	
Baseline BMI Group 3							0.5787
<40 kg/m2	1/624 (0.16)	TZP_ALL	10/617 (1.62)	10.113 [1.299, 78.766] 0.0059	10.264 [1.310, 80.420] 0.0059	0.015 [0.004, 0.025] 0.0059	
>=40 kg/m2	0/84 (0.00)	TZP_ALL	1/100 (1.00)	2.522 [0.104, 61.112] >.9999	2.548 [0.102, 63.366] >.9999	0.010 [-0.010, 0.030] >.9999	
Baseline eGFR Group 1							0.3547
>=60 mL/min/1.73m2	1/643 (0.16)	TZP_ALL	11/652 (1.69)	10.848 [1.405, 83.781] 0.0061	11.017 [1.418, 85.584] 0.0061	0.015 [0.005, 0.026] 0.0061	
OECD Countries							0.7482

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 6 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Non-OECD	0/437 (0.00)	TZP_ALL	4/445 (0.90)	8.838 [0.477, 163.672] 0.1242	8.918 [0.479, 166.144] 0.1242	0.009 [0.000, 0.018] 0.1242	
OECD	1/271 (0.37)	TZP_ALL	7/272 (2.57)	6.974 [0.864, 56.303] 0.0683	7.132 [0.872, 58.366] 0.0683	0.022 [0.002, 0.042] 0.0683	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Arthralgia							
Overall	26/708 (3.67)	TZP_ALL	12/717 (1.67)	0.456 [0.232, 0.896] 0.0212	0.446 [0.223, 0.892] 0.0212	-0.020 [-0.037, -0.003] 0.0212	
Baseline BMI Group 3							0.9828
<40 kg/m2	22/624 (3.53)	TZP_ALL	10/617 (1.62)	0.460 [0.220, 0.963] 0.0473	0.451 [0.212, 0.960] 0.0473	-0.019 [-0.037, -0.001] 0.0473	
>=40 kg/m2	4/84 (4.76)	TZP_ALL	2/100 (2.00)	0.420 [0.079, 2.236] 0.4142	0.408 [0.073, 2.286] 0.4142	-0.028 [-0.081, 0.026] 0.4142	
Baseline eGFR Group 1							0.2163

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 7 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	5/65 (7.69)	TZP_ALL	0/65 (0.00)	0.091 [0.005, 1.611] 0.0577	0.084 [0.005, 1.551] 0.0577	-0.077 [-0.142, -0.012] 0.0577	
>=60 mL/min/1.73m2	21/643 (3.27)	TZP_ALL	12/652 (1.84)	0.564 [0.280, 1.136] 0.1145	0.555 [0.271, 1.138] 0.1145	-0.014 [-0.031, 0.003] 0.1145	
OECD Countries							0.8291
Non-OECD	10/437 (2.29)	TZP_ALL	5/445 (1.12)	0.491 [0.169, 1.425] 0.2025	0.485 [0.164, 1.431] 0.2025	-0.012 [-0.029, 0.005] 0.2025	
OECD	16/271 (5.90)	TZP_ALL	7/272 (2.57)	0.436 [0.182, 1.043] 0.0581	0.421 [0.170, 1.040] 0.0581	-0.033 [-0.067, 0.000] 0.0581	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Constipation							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	28/717 (3.91)	6.912 [2.437, 19.605] <.0001	7.152 [2.496, 20.498] <.0001	0.033 [0.018, 0.049] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.0408

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 8 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<40 kg/m2	2/624 (0.32)	TZP_ALL	25/617 (4.05)	12.642 [3.007, 53.143] <.0001	13.133 [3.097, 55.691] <.0001	0.037 [0.021, 0.053] <.0001	
>=40 kg/m2	2/84 (2.38)	TZP_ALL	3/100 (3.00)	1.260 [0.216, 7.364] >.9999	1.268 [0.207, 7.773] >.9999	0.006 [-0.041, 0.053] >.9999	
Baseline eGFR Group 1							0.6144
<60 mL/min/1.73m2	1/65 (1.54)	TZP_ALL	5/65 (7.69)	5.000 [0.601, 41.628] 0.2078	5.333 [0.605, 46.979] 0.2078	0.062 [-0.010, 0.133] 0.2078	
>=60 mL/min/1.73m2	3/643 (0.47)	TZP_ALL	23/652 (3.53)	7.561 [2.281, 25.057] <.0001	7.801 [2.330, 26.111] <.0001	0.031 [0.016, 0.046] <.0001	
OECD Countries							0.6306
Non-OECD	2/437 (0.46)	TZP_ALL	11/445 (2.47)	5.401 [1.204, 24.227] 0.0216	5.513 [1.215, 25.017] 0.0216	0.020 [0.004, 0.036] 0.0216	
OECD	2/271 (0.74)	TZP_ALL	17/272 (6.25)	8.469 [1.976, 36.301] 0.0006	8.967 [2.051, 39.199] 0.0006	0.055 [0.025, 0.086] 0.0006	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 9 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Decreased appetite							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	88/717 (12.27)	86.895 [12.138, 622.060] <.0001	98.913 [13.739, 712.108] <.0001	0.121 [0.097, 0.145] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.0326
<40 kg/m2	0/624 (0.00)	TZP_ALL	80/617 (12.97)	162.825 [10.120, 2619.800] <.0001	187.060 [11.573, 3023.649] <.0001	0.130 [0.103, 0.156] <.0001	
>=40 kg/m2	1/84 (1.19)	TZP_ALL	8/100 (8.00)	6.720 [0.858, 52.647] 0.0408	7.217 [0.884, 58.934] 0.0408	0.068 [0.010, 0.126] 0.0408	
Baseline eGFR Group 1							0.3898
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL	6/65 (9.23)	13.000 [0.747, 226.089] 0.0277	14.311 [0.789, 259.512] 0.0277	0.092 [0.022, 0.163] 0.0277	
>=60 mL/min/1.73m2	1/643 (0.16)	TZP_ALL	82/652 (12.58)	80.868 [11.290, 579.223] <.0001	92.358 [12.814, 665.656] <.0001	0.124 [0.099, 0.150] <.0001	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 10 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
OECD Countries							0.1877
Non-OECD	0/437 (0.00)	TZP_ALL	65/445 (14.61)	128.648 [7.987, 2072.093] <.0001	150.624 [9.291, 2441.932] <.0001	0.146 [0.113, 0.179] <.0001	
OECD	1/271 (0.37)	TZP_ALL	23/272 (8.46)	22.915 [3.117, 168.486] <.0001	24.940 [3.343, 186.042] <.0001	0.081 [0.047, 0.115] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea							
Overall	17/708 (2.40)	TZP_ALL	91/717 (12.69)	5.286 [3.183, 8.779] <.0001	5.909 [3.481, 10.029] <.0001	0.103 [0.076, 0.130] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.3726
<40 kg/m2	15/624 (2.40)	TZP_ALL	83/617 (13.45)	5.596 [3.266, 9.589] <.0001	6.310 [3.597, 11.070] <.0001	0.110 [0.081, 0.140] <.0001	
>=40 kg/m2	2/84 (2.38)	TZP_ALL	8/100 (8.00)	3.360 [0.733, 15.395] 0.1131	3.565 [0.736, 17.271] 0.1131	0.056 [-0.006, 0.119] 0.1131	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 11 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline eGFR Group 1							0.7722
<60 mL/min/1.73m2	1/65 (1.54)	TZP_ALL	9/65 (13.85)	9.000 [1.174, 69.020] 0.0169	10.286 [1.263, 83.733] 0.0169	0.123 [0.034, 0.212] 0.0169	
>=60 mL/min/1.73m2	16/643 (2.49)	TZP_ALL	82/652 (12.58)	5.054 [2.991, 8.540] <.0001	5.638 [3.261, 9.747] <.0001	0.101 [0.073, 0.129] <.0001	
OECD Countries							0.5521
Non-OECD	8/437 (1.83)	TZP_ALL	51/445 (11.46)	6.260 [3.006, 13.037] <.0001	6.941 [3.253, 14.809] <.0001	0.096 [0.064, 0.128] <.0001	
OECD	9/271 (3.32)	TZP_ALL	40/272 (14.71)	4.428 [2.192, 8.946] <.0001	5.019 [2.384, 10.566] <.0001	0.114 [0.067, 0.161] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dizziness							
Overall	7/708 (0.99)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	3.527 [1.535, 8.101] 0.0019	3.618 [1.555, 8.420] 0.0019	0.025 [0.010, 0.040] 0.0019	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 12 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline BMI Group 3							0.8648
<40 kg/m <sup>2</sup>	7/624 (1.12)	TZP_ALL	23/617 (3.73)	3.323 [1.436, 7.687] 0.0028	3.413 [1.454, 8.013] 0.0028	0.026 [0.009, 0.043] 0.0028	
>=40 kg/m <sup>2</sup>	0/84 (0.00)	TZP_ALL	2/100 (2.00)	4.204 [0.205, 86.365] 0.5011	4.289 [0.203, 90.593] 0.5011	0.020 [-0.007, 0.047] 0.5011	
Baseline eGFR Group 1							0.4456
<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	0/65 (0.00)	TZP_ALL	4/65 (6.15)	9.000 [0.494, 163.829] 0.1192	9.585 [0.506, 181.750] 0.1192	0.062 [0.003, 0.120] 0.1192	
>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	7/643 (1.09)	TZP_ALL	21/652 (3.22)	2.959 [1.267, 6.911] 0.0117	3.024 [1.276, 7.163] 0.0117	0.021 [0.006, 0.037] 0.0117	
OECD Countries							0.5759
Non-OECD	4/437 (0.92)	TZP_ALL	17/445 (3.82)	4.174 [1.416, 12.304] 0.0066	4.300 [1.435, 12.883] 0.0066	0.029 [0.009, 0.049] 0.0066	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 13 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
OECD	3/271 (1.11)	TZP_ALL	8/272 (2.94)	2.657 [0.712, 9.908] 0.2218	2.707 [0.710, 10.315] 0.2218	0.018 [-0.005, 0.042] 0.2218	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyspepsia							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	69/717 (9.62)	17.033 [6.250, 46.423] <.0001	18.741 [6.801, 51.641] <.0001	0.091 [0.068, 0.113] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.5460
<40 kg/m2	4/624 (0.64)	TZP_ALL	53/617 (8.59)	13.400 [4.880, 36.799] <.0001	14.566 [5.238, 40.501] <.0001	0.079 [0.057, 0.102] <.0001	
>=40 kg/m2	0/84 (0.00)	TZP_ALL	16/100 (16.00)	27.746 [1.690, 455.630] <.0001	33.000 [1.948, 558.978] <.0001	0.160 [0.088, 0.232] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.3035
<60 mL/min/1.73m2	1/65 (1.54)	TZP_ALL	8/65 (12.31)	8.000 [1.030, 62.157] 0.0327	8.982 [1.090, 74.036] 0.0327	0.108 [0.022, 0.193] 0.0327	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 14 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=60 mL/min/1.73m2	3/643 (0.47)	TZP_ALL	61/652 (9.36)	20.053 [6.324, 63.581] <.0001	22.019 [6.872, 70.554] <.0001	0.089 [0.066, 0.112] <.0001	
OECD Countries							0.3330
Non-OECD	2/437 (0.46)	TZP_ALL	49/445 (11.01)	24.060 [5.887, 98.323] <.0001	26.913 [6.502, 111.391] <.0001	0.106 [0.076, 0.135] <.0001	
OECD	2/271 (0.74)	TZP_ALL	20/272 (7.35)	9.963 [2.352, 42.211] <.0001	10.675 [2.470, 46.133] <.0001	0.066 [0.034, 0.099] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Eructation							
Overall	0/708 (0.00)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	50.360 [3.072, 825.614] <.0001	52.178 [3.170, 858.749] <.0001	0.035 [0.021, 0.048] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.4740
<40 kg/m2	0/624 (0.00)	TZP_ALL	20/617 (3.24)	41.465 [2.513, 684.060] <.0001	42.853 [2.586, 710.108] <.0001	0.032 [0.018, 0.046] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 15 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	0/84 (0.00)	TZP_ALL	5/100 (5.00)	9.249 [0.519, 164.854] 0.0638	9.733 [0.530, 178.634] 0.0638	0.050 [0.007, 0.093] 0.0638	
Baseline eGFR Group 1							0.3821
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL	3/65 (4.62)	7.000 [0.369, 132.852] 0.2442	7.336 [0.371, 144.920] 0.2442	0.046 [-0.005, 0.097] 0.2442	
>=60 mL/min/1.73m2	0/643 (0.00)	TZP_ALL	22/652 (3.37)	44.379 [2.698, 730.036] <.0001	45.928 [2.780, 758.740] <.0001	0.034 [0.020, 0.048] <.0001	
OECD Countries							0.6597
Non-OECD	0/437 (0.00)	TZP_ALL	18/445 (4.04)	36.336 [2.197, 601.071] <.0001	37.865 [2.275, 630.312] <.0001	0.040 [0.022, 0.059] <.0001	
OECD	0/271 (0.00)	TZP_ALL	7/272 (2.57)	14.945 [0.858, 260.381] 0.0150	15.339 [0.872, 269.914] 0.0150	0.026 [0.007, 0.045] 0.0150	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Flatulence							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 16 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	24.686 [3.354, 181.694] <.0001	25.542 [3.451, 189.019] <.0001	0.033 [0.020, 0.047] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.5860
<40 kg/m2	1/624 (0.16)	TZP_ALL	22/617 (3.57)	22.250 [3.008, 164.555] <.0001	23.035 [3.095, 171.432] <.0001	0.034 [0.019, 0.049] <.0001	
>=40 kg/m2	0/84 (0.00)	TZP_ALL	3/100 (3.00)	5.886 [0.308, 112.341] 0.2516	6.067 [0.309, 119.138] 0.2516	0.030 [-0.003, 0.063] 0.2516	
Baseline eGFR Group 1							0.5259
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL	2/65 (3.08)	5.000 [0.245, 102.148] 0.4961	5.157 [0.243, 109.549] 0.4961	0.031 [-0.011, 0.073] 0.4961	
>=60 mL/min/1.73m2	1/643 (0.16)	TZP_ALL	23/652 (3.53)	22.683 [3.072, 167.460] <.0001	23.475 [3.161, 174.354] <.0001	0.034 [0.019, 0.048] <.0001	
OECD Countries							0.8204

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 17 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Non-OECD	1/437 (0.23)	TZP_ALL	17/445 (3.82)	16.694 [2.231, 124.903] 0.0001	17.318 [2.295, 130.702] 0.0001	0.036 [0.018, 0.054] 0.0001	
OECD	0/271 (0.00)	TZP_ALL	8/272 (2.94)	16.938 [0.982, 291.998] 0.0074	17.450 [1.002, 303.847] 0.0074	0.029 [0.009, 0.049] 0.0074	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastrooesophageal reflux disease							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	14/717 (1.95)	3.456 [1.143, 10.449] 0.0299	3.505 [1.148, 10.700] 0.0299	0.014 [0.002, 0.025] 0.0299	
Baseline BMI Group 3							0.4317
<40 kg/m2	3/624 (0.48)	TZP_ALL	12/617 (1.94)	4.045 [1.147, 14.265] 0.0199	4.106 [1.153, 14.621] 0.0199	0.015 [0.002, 0.027] 0.0199	
>=40 kg/m2	1/84 (1.19)	TZP_ALL	2/100 (2.00)	1.680 [0.155, 18.204] >.9999	1.694 [0.151, 19.015] >.9999	0.008 [-0.028, 0.044] >.9999	
Baseline eGFR Group 1							0.9929



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 18 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL	1/65 (1.54)	3.000 [0.124, 72.301] >.9999	3.047 [0.122, 76.174] >.9999	0.015 [-0.015, 0.045] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	4/643 (0.62)	TZP_ALL	13/652 (1.99)	3.205 [1.051, 9.778] 0.0477	3.250 [1.054, 10.021] 0.0477	0.014 [0.001, 0.026] 0.0477	
OECD Countries							0.7764
Non-OECD	2/437 (0.46)	TZP_ALL	6/445 (1.35)	2.946 [0.598, 14.517] 0.2870	2.973 [0.597, 14.809] 0.2870	0.009 [-0.004, 0.021] 0.2870	
OECD	2/271 (0.74)	TZP_ALL	8/272 (2.94)	3.985 [0.854, 18.596] 0.1061	4.076 [0.858, 19.372] 0.1061	0.022 [0.000, 0.045] 0.1061	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypoglycaemia							
Overall	29/708 (4.10)	TZP_ALL	3/717 (0.42)	0.102 [0.031, 0.334] <.0001	0.098 [0.030, 0.324] <.0001	-0.037 [-0.052, -0.021] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.9488

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 19 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<40 kg/m2	26/624 (4.17)	TZP_ALL	3/617 (0.49)	0.117 [0.036, 0.384] <.0001	0.112 [0.034, 0.373] <.0001	-0.037 [-0.053, -0.020] <.0001	
>=40 kg/m2	3/84 (3.57)	TZP_ALL	0/100 (0.00)	0.120 [0.006, 2.293] 0.0933	0.116 [0.006, 2.275] 0.0933	-0.036 [-0.075, 0.004] 0.0933	
Baseline eGFR Group 1							0.7772
<60 mL/min/1.73m2	2/65 (3.08)	TZP_ALL	0/65 (0.00)	0.200 [0.010, 4.086] 0.4961	0.194 [0.009, 4.118] 0.4961	-0.031 [-0.073, 0.011] 0.4961	
>=60 mL/min/1.73m2	27/643 (4.20)	TZP_ALL	3/652 (0.46)	0.110 [0.033, 0.359] <.0001	0.105 [0.032, 0.349] <.0001	-0.037 [-0.054, -0.021] <.0001	
OECD Countries							0.9076
Non-OECD	19/437 (4.35)	TZP_ALL	2/445 (0.45)	0.103 [0.024, 0.441] <.0001	0.099 [0.023, 0.429] <.0001	-0.039 [-0.059, -0.019] <.0001	
OECD	10/271 (3.69)	TZP_ALL	1/272 (0.37)	0.100 [0.013, 0.773] 0.0058	0.096 [0.012, 0.758] 0.0058	-0.033 [-0.057, -0.010] 0.0058	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 20 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Lipase increased							
Overall	7/708 (0.99)	TZP_ALL	22/717 (3.07)	3.103 [1.334, 7.219] 0.0075	3.170 [1.345, 7.469] 0.0075	0.021 [0.006, 0.035] 0.0075	
Baseline BMI Group 3							0.6074
<40 kg/m2	7/624 (1.12)	TZP_ALL	19/617 (3.08)	2.745 [1.162, 6.483] 0.0174	2.801 [1.169, 6.710] 0.0174	0.020 [0.004, 0.036] 0.0174	
>=40 kg/m2	0/84 (0.00)	TZP_ALL	3/100 (3.00)	5.886 [0.308, 112.341] 0.2516	6.067 [0.309, 119.138] 0.2516	0.030 [-0.003, 0.063] 0.2516	
Baseline eGFR Group 1							0.3389
<60 mL/min/1.73m2	1/65 (1.54)	TZP_ALL	1/65 (1.54)	1.000 [0.064, 15.649] >.9999	1.000 [0.061, 16.336] >.9999	0.000 [-0.042, 0.042] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	6/643 (0.93)	TZP_ALL	21/652 (3.22)	3.452 [1.402, 8.496] 0.0055	3.533 [1.417, 8.812] 0.0055	0.023 [0.007, 0.038] 0.0055	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 21 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
OECD Countries							0.4422
Non-OECD	4/437 (0.92)	TZP_ALL	9/445 (2.02)	2.210 [0.686, 7.122] 0.2635	2.235 [0.683, 7.310] 0.2635	0.011 [-0.005, 0.027] 0.2635	
OECD	3/271 (1.11)	TZP_ALL	13/272 (4.78)	4.317 [1.244, 14.980] 0.0195	4.484 [1.263, 15.918] 0.0195	0.037 [0.008, 0.065] 0.0195	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea							
Overall	8/708 (1.13)	TZP_ALL	143/717 (19.94)	17.651 [8.726, 35.703] <.0001	21.799 [10.605, 44.810] <.0001	0.188 [0.158, 0.218] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.0626
<40 kg/m2	6/624 (0.96)	TZP_ALL	129/617 (20.91)	21.744 [9.664, 48.925] <.0001	27.227 [11.907, 62.261] <.0001	0.199 [0.166, 0.232] <.0001	
>=40 kg/m2	2/84 (2.38)	TZP_ALL	14/100 (14.00)	5.880 [1.375, 25.140] 0.0070	6.674 [1.471, 30.279] 0.0070	0.116 [0.041, 0.192] 0.0070	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 22 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline eGFR Group 1							0.6465
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL	14/65 (21.54)	29.000 [1.766, 476.090] <.0001	36.883 [2.149, 633.012] <.0001	0.215 [0.115, 0.315] <.0001	
>=60 mL/min/1.73m2	8/643 (1.24)	TZP_ALL	129/652 (19.79)	15.902 [7.852, 32.208] <.0001	19.578 [9.497, 40.360] <.0001	0.185 [0.154, 0.217] <.0001	
OECD Countries							0.1576
Non-OECD	4/437 (0.92)	TZP_ALL	102/445 (22.92)	25.042 [9.303, 67.410] <.0001	32.191 [11.736, 88.296] <.0001	0.220 [0.180, 0.260] <.0001	
OECD	4/271 (1.48)	TZP_ALL	41/272 (15.07)	10.212 [3.709, 28.118] <.0001	11.847 [4.181, 33.575] <.0001	0.136 [0.091, 0.181] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Oedema peripheral							
Overall	14/708 (1.98)	TZP_ALL	4/717 (0.56)	0.282 [0.093, 0.853] 0.0178	0.278 [0.091, 0.849] 0.0178	-0.014 [-0.026, -0.003] 0.0178	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 23 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Baseline BMI Group 3							0.9170
<40 kg/m <sup>2</sup>	13/624 (2.08)	TZP_ALL	4/617 (0.65)	0.311 [0.102, 0.949] 0.0476	0.307 [0.099, 0.946] 0.0476	-0.014 [-0.027, -0.001] 0.0476	
>=40 kg/m <sup>2</sup>	1/84 (1.19)	TZP_ALL	0/100 (0.00)	0.280 [0.012, 6.790] 0.4565	0.277 [0.011, 6.888] 0.4565	-0.012 [-0.035, 0.011] 0.4565	
Baseline eGFR Group 1							0.1550
<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	2/65 (3.08)	TZP_ALL	2/65 (3.08)	1.000 [0.145, 6.887] >.9999	1.000 [0.137, 7.322] >.9999	0.000 [-0.059, 0.059] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	12/643 (1.87)	TZP_ALL	2/652 (0.31)	0.164 [0.037, 0.731] 0.0067	0.162 [0.036, 0.726] 0.0067	-0.016 [-0.027, -0.004] 0.0067	
OECD Countries							0.5898
Non-OECD	9/437 (2.06)	TZP_ALL	2/445 (0.45)	0.218 [0.047, 1.004] 0.0359	0.215 [0.046, 0.999] 0.0359	-0.016 [-0.031, -0.001] 0.0359	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 24 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
OECD	5/271 (1.85)	TZP_ALL	2/272 (0.74)	0.399 [0.078, 2.036] 0.2854	0.394 [0.076, 2.049] 0.2854	-0.011 [-0.030, 0.008] 0.2854	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Vomiting							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	62/717 (8.65)	15.305 [5.598, 41.845] <.0001	16.660 [6.027, 46.047] <.0001	0.081 [0.060, 0.102] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.1527
<40 kg/m2	3/624 (0.48)	TZP_ALL	56/617 (9.08)	18.878 [5.941, 59.990] <.0001	20.663 [6.432, 66.383] <.0001	0.086 [0.063, 0.109] <.0001	
>=40 kg/m2	1/84 (1.19)	TZP_ALL	6/100 (6.00)	5.040 [0.619, 41.036] 0.1278	5.298 [0.625, 44.916] 0.1278	0.048 [-0.004, 0.100] 0.1278	
Baseline eGFR Group 1							0.7224
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL	9/65 (13.85)	19.000 [1.129, 319.755] 0.0029	22.027 [1.254, 386.929] 0.0029	0.138 [0.054, 0.222] 0.0029	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 25 of 26

6:40 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro  Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=60 mL/min/1.73m2	4/643 (0.62)	TZP_ALL	53/652 (8.13)	13.067 [4.757, 35.893] <.0001	14.135 [5.085, 39.292] <.0001	0.075 [0.053, 0.097] <.0001	
OECD Countries							0.5812
Non-OECD	3/437 (0.69)	TZP_ALL	36/445 (8.09)	11.784 [3.656, 37.983] <.0001	12.733 [3.891, 41.669] <.0001	0.074 [0.048, 0.101] <.0001	
OECD	1/271 (0.37)	TZP_ALL	26/272 (9.56)	25.904 [3.540, 189.543] <.0001	28.537 [3.844, 211.864] <.0001	0.092 [0.056, 0.128] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Weight decreased							
Overall	0/708 (0.00)	TZP_ALL	21/717 (2.93)	42.461 [2.577, 699.599] <.0001	43.741 [2.644, 723.489] <.0001	0.029 [0.017, 0.042] <.0001	
Baseline BMI Group 3							0.1964
<40 kg/m2	0/624 (0.00)	TZP_ALL	20/617 (3.24)	41.465 [2.513, 684.060] <.0001	42.853 [2.586, 710.108] <.0001	0.032 [0.018, 0.046] <.0001	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Part 3

Page 26 of 26

6:40 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a		
>=40 kg/m2	0/84 (0.00)	TZP_ALL 1/100 (1.00)	2.522 [0.104, 61.112] >.9999	2.548 [0.102, 63.366] >.9999	0.010 [-0.010, 0.030] >.9999		
Baseline eGFR Group 1						0.4372	
<60 mL/min/1.73m2	0/65 (0.00)	TZP_ALL 3/65 (4.62)	7.000 [0.369, 132.852] 0.2442	7.336 [0.371, 144.920] 0.2442	0.046 [-0.005, 0.097] 0.2442		
>=60 mL/min/1.73m2	0/643 (0.00)	TZP_ALL 18/652 (2.76)	36.490 [2.204, 604.216] <.0001	37.525 [2.257, 624.004] <.0001	0.028 [0.015, 0.040] <.0001		
OECD Countries						0.9753	
Non-OECD	0/437 (0.00)	TZP_ALL 11/445 (2.47)	22.587 [1.335, 382.115] 0.0009	23.159 [1.360, 394.220] 0.0009	0.025 [0.010, 0.039] 0.0009		
OECD	0/271 (0.00)	TZP_ALL 10/272 (3.68)	20.923 [1.232, 355.277] 0.0018	21.720 [1.266, 372.537] 0.0018	0.037 [0.014, 0.059] 0.0018		

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_3.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_3.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal distension							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	18.762 [2.518, 139.771] <.0001	19.245 [2.569, 144.149] <.0001	0.025 [0.013, 0.037] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8723
N	1/505 (0.20)	TZP_ALL	13/497 (2.62)	13.209 [1.735, 100.594] 0.0008	13.537 [1.764, 103.878] 0.0008	0.024 [0.010, 0.039] 0.0008	
Y	0/203 (0.00)	TZP_ALL	6/220 (2.73)	11.998 [0.680, 211.631] 0.0309	12.333 [0.690, 220.332] 0.0309	0.027 [0.006, 0.049] 0.0309	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain							
Overall	2/708 (0.28)	TZP_ALL	26/717 (3.63)	12.837 [3.058, 53.881] <.0001	13.282 [3.141, 56.175] <.0001	0.033 [0.019, 0.048] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.3118

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro Patients with events n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
			Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
N	1/505 (0.20)	TZP_ALL	20/497 (4.02)	20.322 [2.738, 150.844] <.0001	21.132 [2.825, 158.073] <.0001	0.038 [0.021, 0.056] <.0001	
Y	1/203 (0.49)	TZP_ALL	6/220 (2.73)	5.536 [0.672, 45.592] 0.1240	5.664 [0.676, 47.454] 0.1240	0.022 [-0.001, 0.046] 0.1240	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Abdominal pain upper							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	23/717 (3.21)	5.678 [1.974, 16.334] 0.0003	5.833 [2.007, 16.953] 0.0003	0.026 [0.012, 0.040] 0.0003	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7490
N	3/505 (0.59)	TZP_ALL	14/497 (2.82)	4.742 [1.371, 16.399] 0.0067	4.850 [1.385, 16.983] 0.0067	0.022 [0.006, 0.038] 0.0067	
Y	1/203 (0.49)	TZP_ALL	9/220 (4.09)	8.305 [1.061, 64.972] 0.0210	8.616 [1.082, 68.622] 0.0210	0.036 [0.008, 0.064] 0.0210	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Amylase increased							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	11/717 (1.53)	10.862 [1.406, 83.910] 0.0062	11.016 [1.418, 85.548] 0.0062	0.014 [0.005, 0.023] 0.0062	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.4356
N	0/505 (0.00)	TZP_ALL	6/497 (1.21)	13.209 [0.746, 233.850] 0.0147	13.370 [0.751, 237.972] 0.0147	0.012 [0.002, 0.022] 0.0147	
Y	1/203 (0.49)	TZP_ALL	5/220 (2.27)	4.614 [0.544, 39.156] 0.2177	4.698 [0.544, 40.556] 0.2177	0.018 [-0.004, 0.040] 0.2177	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Arthralgia							
Overall	26/708 (3.67)	TZP_ALL	12/717 (1.67)	0.456 [0.232, 0.896] 0.0212	0.446 [0.223, 0.892] 0.0212	-0.020 [-0.037, -0.003] 0.0212	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.6103
N	16/505 (3.17)	TZP_ALL	6/497 (1.21)	0.381 [0.150, 0.966] 0.0501	0.373 [0.145, 0.962] 0.0501	-0.020 [-0.038, -0.002] 0.0501	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Y	10/203 (4.93)	TZP_ALL	6/220 (2.73)	0.554 [0.205, 1.496] 0.3094	0.541 [0.193, 1.517] 0.3094	-0.022 [-0.059, 0.015] 0.3094	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Constipation							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	28/717 (3.91)	6.912 [2.437, 19.605] <.0001	7.152 [2.496, 20.498] <.0001	0.033 [0.018, 0.049] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.4070
N	2/505 (0.40)	TZP_ALL	19/497 (3.82)	9.653 [2.260, 41.224] <.0001	9.997 [2.316, 43.149] <.0001	0.034 [0.017, 0.052] <.0001	
Y	2/203 (0.99)	TZP_ALL	9/220 (4.09)	4.152 [0.908, 18.990] 0.0643	4.287 [0.915, 20.082] 0.0643	0.031 [0.002, 0.061] 0.0643	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Decreased appetite							
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	88/717 (12.27)	86.895 [12.138, 622.060] <.0001	98.913 [13.739, 712.108] <.0001	0.121 [0.097, 0.145] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8098
N	1/505 (0.20)	TZP_ALL	70/497 (14.08)	71.127 [9.919, 510.040] <.0001	82.623 [11.429, 597.292] <.0001	0.139 [0.108, 0.170] <.0001	
Y	0/203 (0.00)	TZP_ALL	18/220 (8.18)	34.147 [2.071, 562.973] <.0001	37.183 [2.226, 621.159] <.0001	0.082 [0.046, 0.118] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Diarrhoea							
Overall	17/708 (2.40)	TZP_ALL	91/717 (12.69)	5.286 [3.183, 8.779] <.0001	5.909 [3.481, 10.029] <.0001	0.103 [0.076, 0.130] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8719
N	13/505 (2.57)	TZP_ALL	68/497 (13.68)	5.315 [2.975, 9.495] <.0001	5.999 [3.269, 11.010] <.0001	0.111 [0.078, 0.144] <.0001	
Y	4/203 (1.97)	TZP_ALL	23/220 (10.45)	5.306 [1.867, 15.079] 0.0003	5.808 [1.973, 17.102] 0.0003	0.085 [0.040, 0.130] 0.0003	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dizziness							
Overall	7/708 (0.99)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	3.527 [1.535, 8.101] 0.0019	3.618 [1.555, 8.420] 0.0019	0.025 [0.010, 0.040] 0.0019	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8642
N	5/505 (0.99)	TZP_ALL	16/497 (3.22)	3.252 [1.200, 8.808] 0.0151	3.326 [1.209, 9.151] 0.0151	0.022 [0.005, 0.040] 0.0151	
Y	2/203 (0.99)	TZP_ALL	9/220 (4.09)	4.152 [0.908, 18.990] 0.0643	4.287 [0.915, 20.082] 0.0643	0.031 [0.002, 0.061] 0.0643	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Dyspepsia							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	69/717 (9.62)	17.033 [6.250, 46.423] <.0001	18.741 [6.801, 51.641] <.0001	0.091 [0.068, 0.113] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.1929

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
N	2/505 (0.40)	TZP_ALL	52/497 (10.46)	26.419 [6.470, 107.870] <.0001	29.389 [7.118, 121.348] <.0001	0.101 [0.073, 0.128] <.0001	
Y	2/203 (0.99)	TZP_ALL	17/220 (7.73)	7.843 [1.835, 33.527] 0.0007	8.416 [1.920, 36.901] 0.0007	0.067 [0.030, 0.105] 0.0007	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Eructation							
Overall	0/708 (0.00)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	50.360 [3.072, 825.614] <.0001	52.178 [3.170, 858.749] <.0001	0.035 [0.021, 0.048] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8813
N	0/505 (0.00)	TZP_ALL	14/497 (2.82)	29.466 [1.763, 492.612] <.0001	30.320 [1.804, 509.658] <.0001	0.028 [0.014, 0.043] <.0001	
Y	0/203 (0.00)	TZP_ALL	11/220 (5.00)	21.227 [1.259, 357.905] 0.0009	22.341 [1.308, 381.619] 0.0009	0.050 [0.021, 0.079] 0.0009	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Flatulence							



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Overall	1/708 (0.14)	TZP_ALL	25/717 (3.49)	24.686 [3.354, 181.694] <.0001	25.542 [3.451, 189.019] <.0001	0.033 [0.020, 0.047] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7088
N	1/505 (0.20)	TZP_ALL	15/497 (3.02)	15.241 [2.021, 114.947] 0.0002	15.685 [2.064, 119.196] 0.0002	0.028 [0.013, 0.044] 0.0002	
Y	0/203 (0.00)	TZP_ALL	10/220 (4.55)	19.381 [1.143, 328.626] 0.0019	20.302 [1.182, 348.722] 0.0019	0.045 [0.018, 0.073] 0.0019	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Gastrooesophageal reflux disease							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	14/717 (1.95)	3.456 [1.143, 10.449] 0.0299	3.505 [1.148, 10.700] 0.0299	0.014 [0.002, 0.025] 0.0299	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.4887
N	3/505 (0.59)	TZP_ALL	7/497 (1.41)	2.371 [0.617, 9.117] 0.2208	2.390 [0.615, 9.297] 0.2208	0.008 [-0.004, 0.020] 0.2208	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Y	1/203 (0.49)	TZP_ALL	7/220 (3.18)	6.459 [0.802, 52.043] 0.0695	6.638 [0.810, 54.435] 0.0695	0.027 [0.002, 0.052] 0.0695	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Hypoglycaemia							
Overall	29/708 (4.10)	TZP_ALL	3/717 (0.42)	0.102 [0.031, 0.334] <.0001	0.098 [0.030, 0.324] <.0001	-0.037 [-0.052, -0.021] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5985
N	15/505 (2.97)	TZP_ALL	2/497 (0.40)	0.135 [0.031, 0.589] 0.0022	0.132 [0.030, 0.580] 0.0022	-0.026 [-0.041, -0.010] 0.0022	
Y	14/203 (6.90)	TZP_ALL	1/220 (0.45)	0.066 [0.009, 0.497] 0.0003	0.062 [0.008, 0.473] 0.0003	-0.064 [-0.100, -0.028] 0.0003	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Lipase increased							
Overall	7/708 (0.99)	TZP_ALL	22/717 (3.07)	3.103 [1.334, 7.219] 0.0075	3.170 [1.345, 7.469] 0.0075	0.021 [0.006, 0.035] 0.0075	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8227
N	4/505 (0.79)	TZP_ALL	13/497 (2.62)	3.302 [1.084, 10.058] 0.0284	3.364 [1.089, 10.389] 0.0284	0.018 [0.002, 0.034] 0.0284	
Y	3/203 (1.48)	TZP_ALL	9/220 (4.09)	2.768 [0.760, 10.083] 0.1442	2.844 [0.759, 10.654] 0.1442	0.026 [-0.005, 0.057] 0.1442	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Nausea							
Overall	8/708 (1.13)	TZP_ALL	143/717 (19.94)	17.651 [8.726, 35.703] <.0001	21.799 [10.605, 44.810] <.0001	0.188 [0.158, 0.218] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7647
N	5/505 (0.99)	TZP_ALL	93/497 (18.71)	18.899 [7.752, 46.078] <.0001	23.020 [9.273, 57.147] <.0001	0.177 [0.142, 0.213] <.0001	
Y	3/203 (1.48)	TZP_ALL	50/220 (22.73)	15.379 [4.873, 48.536] <.0001	19.608 [6.008, 63.993] <.0001	0.212 [0.155, 0.270] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Oedema peripheral							
Overall	14/708 (1.98)	TZP_ALL	4/717 (0.56)	0.282 [0.093, 0.853] 0.0178	0.278 [0.091, 0.849] 0.0178	-0.014 [-0.026, -0.003] 0.0178	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.1559
N	10/505 (1.98)	TZP_ALL	1/497 (0.20)	0.102 [0.013, 0.791] 0.0113	0.100 [0.013, 0.783] 0.0113	-0.018 [-0.031, -0.005] 0.0113	
Y	4/203 (1.97)	TZP_ALL	3/220 (1.36)	0.692 [0.157, 3.055] 0.7148	0.688 [0.152, 3.111] 0.7148	-0.006 [-0.031, 0.018] 0.7148	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Vomiting							
Overall	4/708 (0.56)	TZP_ALL	62/717 (8.65)	15.305 [5.598, 41.845] <.0001	16.660 [6.027, 46.047] <.0001	0.081 [0.060, 0.102] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.3625

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 12  
 14:53 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
N	4/505 (0.79)	TZP_ALL	42/497 (8.45)	10.669 [3.855, 29.531] <.0001	11.562 [4.113, 32.495] <.0001	0.077 [0.051, 0.102] <.0001	
Y	0/203 (0.00)	TZP_ALL	20/220 (9.09)	37.839 [2.303, 621.583] <.0001	41.613 [2.500, 692.703] <.0001	0.091 [0.053, 0.129] <.0001	
I8F-MC-GPHD TEAEs by PT Weight decreased							
Overall	0/708 (0.00)	TZP_ALL	21/717 (2.93)	42.461 [2.577, 699.599] <.0001	43.741 [2.644, 723.489] <.0001	0.029 [0.017, 0.042] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.7148
N	0/505 (0.00)	TZP_ALL	14/497 (2.82)	29.466 [1.763, 492.612] <.0001	30.320 [1.804, 509.658] <.0001	0.028 [0.014, 0.043] <.0001	
Y	0/203 (0.00)	TZP_ALL	7/220 (3.18)	13.844 [0.796, 240.852] 0.0154	14.297 [0.811, 251.948] 0.0154	0.032 [0.009, 0.055] 0.0154	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_sudp.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_teae\_pt\_2arm\_sg\_sudp.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.7.9.3: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC**

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC Gastrointestinal disorders							
Overall	2/708 (0.28)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	9.381 [2.193, 40.124] 0.0002	9.609 [2.230, 41.407] 0.0002	0.024 [0.011, 0.036] 0.0002	
Baseline BMI Group 2							0.1953
<30 kg/m2	0/230 (0.00)	TZP_ALL	8/210 (3.81)	18.615 [1.081, 320.543] 0.0025	19.351 [1.110, 337.353] 0.0025	0.038 [0.012, 0.064] 0.0025	
>=30 to <35 kg/m2	0/261 (0.00)	TZP_ALL	7/265 (2.64)	14.774 [0.848, 257.362] 0.0150	15.174 [0.862, 267.055] 0.0150	0.026 [0.007, 0.046] 0.0150	
>=35 kg/m2	2/217 (0.92)	TZP_ALL	4/242 (1.65)	1.793 [0.332, 9.695] 0.6883	1.807 [0.328, 9.963] 0.6883	0.007 [-0.013, 0.028] 0.6883	
Baseline BMI Group 3							0.0596
<40 kg/m2	1/624 (0.16)	TZP_ALL	18/617 (2.92)	18.204 [2.438, 135.945] <.0001	18.721 [2.491, 140.675] <.0001	0.028 [0.014, 0.041] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	1/84 (1.19)	TZP_ALL	1/100 (1.00)	0.840 [0.053, 13.227] >.9999	0.838 [0.052, 13.610] >.9999	-0.002 [-0.032, 0.028] >.9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8034
<=8.5%	1/301 (0.33)	TZP_ALL	8/306 (2.61)	7.869 [0.990, 62.535] 0.0377	8.054 [1.001, 64.790] 0.0377	0.023 [0.004, 0.042] 0.0377	
>8.5%	1/407 (0.25)	TZP_ALL	11/411 (2.68)	10.893 [1.413, 83.985] 0.0060	11.165 [1.435, 86.882] 0.0060	0.024 [0.008, 0.041] 0.0060	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.4875
No	1/102 (0.98)	TZP_ALL	6/119 (5.04)	5.143 [0.630, 42.015] 0.1268	5.363 [0.635, 45.306] 0.1268	0.041 [-0.003, 0.084] 0.1268	
Yes	1/606 (0.17)	TZP_ALL	13/598 (2.17)	13.174 [1.729, 100.389] 0.0009	13.444 [1.753, 103.099] 0.0009	0.020 [0.008, 0.032] 0.0009	
Baseline eGFR Group 1							0.1527



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

6:33 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	1/65 (1.54)	TZP_ALL	2/65 (3.08)	2.000 [0.186, 21.517] >.9999	2.032 [0.180, 22.975] >.9999	0.015 [-0.036, 0.067] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	1/643 (0.16)	TZP_ALL	17/652 (2.61)	16.765 [2.238, 125.607] 0.0001	17.187 [2.281, 129.534] 0.0001	0.025 [0.012, 0.037] 0.0001	
Duration of Diabetes							0.8013
<=10 years	0/232 (0.00)	TZP_ALL	4/227 (1.76)	9.198 [0.498, 169.862] 0.0590	9.362 [0.501, 174.899] 0.0590	0.018 [0.001, 0.035] 0.0590	
>10 years	2/476 (0.42)	TZP_ALL	15/490 (3.06)	7.286 [1.675, 31.687] 0.0022	7.484 [1.702, 32.907] 0.0022	0.026 [0.010, 0.043] 0.0022	
Geographic Region 2							0.2554
Europe	0/219 (0.00)	TZP_ALL	3/224 (1.34)	6.844 [0.356, 131.726] 0.2484	6.937 [0.356, 135.084] 0.2484	0.013 [-0.002, 0.028] 0.2484	
Latin America	1/406 (0.25)	TZP_ALL	15/409 (3.67)	14.890 [1.976, 112.198] 0.0005	15.419 [2.027, 117.281] 0.0005	0.034 [0.015, 0.053] 0.0005	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

6:33 22JUN2023

PDFM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	1/83 (1.20)	TZP_ALL	1/84 (1.19)	0.988 [0.063, 15.536] >.9999	0.988 [0.061, 16.062] >.9999	0.000 [-0.033, 0.033] >.9999	
Insulin Optimization							0.5553
No (Group 1A)	0/128 (0.00)	TZP_ALL	6/124 (4.84)	13.418 [0.764, 235.670] 0.0133	14.097 [0.786, 252.956] 0.0133	0.048 [0.011, 0.086] 0.0133	
Yes (Group 1B/2)	2/580 (0.34)	TZP_ALL	13/593 (2.19)	6.358 [1.441, 28.048] 0.0071	6.478 [1.455, 28.832] 0.0071	0.018 [0.006, 0.031] 0.0071	
OECD Countries							0.9167
Non-OECD	1/437 (0.23)	TZP_ALL	9/445 (2.02)	8.838 [1.124, 69.467] 0.0208	9.000 [1.135, 71.341] 0.0208	0.018 [0.004, 0.032] 0.0208	
OECD	1/271 (0.37)	TZP_ALL	10/272 (3.68)	9.963 [1.284, 77.295] 0.0109	10.305 [1.310, 81.069] 0.0109	0.033 [0.010, 0.057] 0.0109	
Pooled Age Group 1							0.0626

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	0/479 (0.00)	TZP_ALL	16/499 (3.21)	31.679 [1.906, 526.548] <.0001	32.727 [1.958, 547.042] <.0001	0.032 [0.017, 0.048] <.0001	
>=65 Years	2/229 (0.87)	TZP_ALL	3/218 (1.38)	1.576 [0.266, 9.339] 0.6787	1.584 [0.262, 9.570] 0.6787	0.005 [-0.015, 0.025] 0.6787	
Sex							0.7653
Female	1/396 (0.25)	TZP_ALL	12/426 (2.82)	11.155 [1.457, 85.395] 0.0034	11.449 [1.482, 88.462] 0.0034	0.026 [0.009, 0.042] 0.0034	
Male	1/312 (0.32)	TZP_ALL	7/291 (2.41)	7.505 [0.929, 60.630] 0.0323	7.665 [0.937, 62.689] 0.0323	0.021 [0.002, 0.040] 0.0323	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm\_sg.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm\_sg.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:51 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by SOC Gastrointestinal disorders							
Overall	2/708 (0.28)	TZP_ALL	19/717 (2.65)	9.381 [2.193, 40.124] 0.0002	9.609 [2.230, 41.407] 0.0002	0.024 [0.011, 0.036] 0.0002	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.0665
N	1/505 (0.20)	TZP_ALL	18/497 (3.62)	18.290 [2.451, 136.483] <.0001	18.939 [2.519, 142.423] <.0001	0.034 [0.017, 0.051] <.0001	
Y	1/203 (0.49)	TZP_ALL	1/220 (0.45)	0.923 [0.058, 14.655] >.9999	0.922 [0.057, 14.844] >.9999	0.000 [-0.013, 0.013] >.9999	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm\_sg\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_soc\_2arm\_sg\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.7.9.4: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT**

TEAEs graded as severe by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by PT Hypoglycaemia							
Overall	25/708 (3.53)	TZP_ALL	2/717 (0.28)	0.079 [0.019, 0.332] <.0001	0.076 [0.018, 0.324] <.0001	-0.033 [-0.047, -0.018] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.7957
<30 kg/m2	14/230 (6.09)	TZP_ALL	2/210 (0.95)	0.156 [0.036, 0.680] 0.0041	0.148 [0.033, 0.661] 0.0041	-0.051 [-0.085, -0.018] 0.0041	
>=30 to <35 kg/m2	6/261 (2.30)	TZP_ALL	0/265 (0.00)	0.076 [0.004, 1.338] 0.0145	0.074 [0.004, 1.321] 0.0145	-0.023 [-0.041, -0.005] 0.0145	
>=35 kg/m2	5/217 (2.30)	TZP_ALL	0/242 (0.00)	0.082 [0.005, 1.466] 0.0230	0.080 [0.004, 1.449] 0.0230	-0.023 [-0.043, -0.003] 0.0230	
Baseline BMI Group 3							0.9700
<40 kg/m2	22/624 (3.53)	TZP_ALL	2/617 (0.32)	0.092 [0.022, 0.389] <.0001	0.089 [0.021, 0.380] <.0001	-0.032 [-0.047, -0.017] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	3/84 (3.57)	TZP_ALL	0/100 (0.00)	0.120 [0.006, 2.293] 0.0933	0.116 [0.006, 2.275] 0.0933	-0.036 [-0.075, 0.004] 0.0933	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8557
<=8.5%	11/301 (3.65)	TZP_ALL	1/306 (0.33)	0.089 [0.012, 0.688] 0.0029	0.086 [0.011, 0.674] 0.0029	-0.033 [-0.055, -0.011] 0.0029	
>8.5%	14/407 (3.44)	TZP_ALL	1/411 (0.24)	0.071 [0.009, 0.535] 0.0004	0.068 [0.009, 0.523] 0.0004	-0.032 [-0.050, -0.014] 0.0004	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.7688
No	5/102 (4.90)	TZP_ALL	0/119 (0.00)	0.078 [0.004, 1.393] 0.0198	0.074 [0.004, 1.358] 0.0198	-0.049 [-0.091, -0.007] 0.0198	
Yes	20/606 (3.30)	TZP_ALL	2/598 (0.33)	0.101 [0.024, 0.432] 0.0001	0.098 [0.023, 0.423] 0.0001	-0.030 [-0.045, -0.015] 0.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.7047

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

6:33 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	2/65 (3.08)	TZP_ALL	0/65 (0.00)	0.200 [0.010, 4.086] 0.4961	0.194 [0.009, 4.118] 0.4961	-0.031 [-0.073, 0.011] 0.4961	
>=60 mL/min/1.73m2	23/643 (3.58)	TZP_ALL	2/652 (0.31)	0.086 [0.020, 0.362] <.0001	0.083 [0.019, 0.353] <.0001	-0.033 [-0.048, -0.018] <.0001	
Duration of Diabetes							0.9860
<=10 years	4/232 (1.72)	TZP_ALL	0/227 (0.00)	0.114 [0.006, 2.097] 0.1235	0.112 [0.006, 2.085] 0.1235	-0.017 [-0.034, 0.000] 0.1235	
>10 years	21/476 (4.41)	TZP_ALL	2/490 (0.41)	0.093 [0.022, 0.392] <.0001	0.089 [0.021, 0.381] <.0001	-0.040 [-0.059, -0.021] <.0001	
Geographic Region 2							0.9613
Europe	5/219 (2.28)	TZP_ALL	0/224 (0.00)	0.089 [0.005, 1.598] 0.0288	0.087 [0.005, 1.580] 0.0288	-0.023 [-0.043, -0.003] 0.0288	
Latin America	17/406 (4.19)	TZP_ALL	2/409 (0.49)	0.117 [0.027, 0.502] 0.0003	0.112 [0.026, 0.490] 0.0003	-0.037 [-0.058, -0.016] 0.0003	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

6:33 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	3/83 (3.61)	TZP_ALL	0/84 (0.00)	0.141 [0.007, 2.691] 0.1205	0.136 [0.007, 2.676] 0.1205	-0.036 [-0.076, 0.004] 0.1205	
Insulin Optimization							0.8793
No (Group 1A)	5/128 (3.91)	TZP_ALL	0/124 (0.00)	0.094 [0.005, 1.679] 0.0602	0.090 [0.005, 1.648] 0.0602	-0.039 [-0.073, -0.005] 0.0602	
Yes (Group 1B/2)	20/580 (3.45)	TZP_ALL	2/593 (0.34)	0.098 [0.023, 0.417] <.0001	0.095 [0.022, 0.407] <.0001	-0.031 [-0.047, -0.016] <.0001	
OECD Countries							0.5163
Non-OECD	16/437 (3.66)	TZP_ALL	2/445 (0.45)	0.123 [0.028, 0.531] 0.0006	0.119 [0.027, 0.520] 0.0006	-0.032 [-0.051, -0.013] 0.0006	
OECD	9/271 (3.32)	TZP_ALL	0/272 (0.00)	0.052 [0.003, 0.896] 0.0018	0.051 [0.003, 0.875] 0.0018	-0.033 [-0.055, -0.012] 0.0018	
Pooled Age Group 1							0.3590



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	13/479 (2.71)	TZP_ALL	2/499 (0.40)	0.148 [0.034, 0.651] 0.0033	0.144 [0.032, 0.643] 0.0033	-0.023 [-0.039, -0.008] 0.0033	
>=65 Years	12/229 (5.24)	TZP_ALL	0/218 (0.00)	0.042 [0.003, 0.705] 0.0004	0.040 [0.002, 0.677] 0.0004	-0.052 [-0.081, -0.024] 0.0004	
Sex							0.5658
Female	16/396 (4.04)	TZP_ALL	1/426 (0.23)	0.058 [0.008, 0.436] <.0001	0.056 [0.007, 0.423] <.0001	-0.038 [-0.058, -0.018] <.0001	
Male	9/312 (2.88)	TZP_ALL	1/291 (0.34)	0.119 [0.015, 0.934] 0.0212	0.116 [0.015, 0.922] 0.0212	-0.025 [-0.045, -0.006] 0.0212	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm\_sg.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm\_sg.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAEs graded as severe by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:50 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD TEAEs graded as severe by PT Hypoglycaemia							
Overall	25/708 (3.53)	TZP_ALL	2/717 (0.28)	0.079 [0.019, 0.332] <.0001	0.076 [0.018, 0.324] <.0001	-0.033 [-0.047, -0.018] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.9666
N	13/505 (2.57)	TZP_ALL	1/497 (0.20)	0.078 [0.010, 0.595] 0.0017	0.076 [0.010, 0.586] 0.0017	-0.024 [-0.038, -0.009] 0.0017	
Y	12/203 (5.91)	TZP_ALL	1/220 (0.45)	0.077 [0.010, 0.586] 0.0011	0.073 [0.009, 0.564] 0.0011	-0.055 [-0.088, -0.021] 0.0011	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm\_sg\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sevae\_pt\_2arm\_sg\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

**Anhang 4-I.7.9.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC**

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders							
Overall	28/708 (3.95)	TZP_ALL	4/717 (0.56)	0.141 [0.050, 0.400] <.0001	0.136 [0.048, 0.390] <.0001	-0.034 [-0.049, -0.019] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.7138
<30 kg/m2	15/230 (6.52)	TZP_ALL	3/210 (1.43)	0.219 [0.064, 0.746] 0.0074	0.208 [0.059, 0.728] 0.0074	-0.051 [-0.087, -0.015] 0.0074	
>=30 to <35 kg/m2	7/261 (2.68)	TZP_ALL	0/265 (0.00)	0.066 [0.004, 1.144] 0.0071	0.064 [0.004, 1.125] 0.0071	-0.027 [-0.046, -0.007] 0.0071	
>=35 kg/m2	6/217 (2.76)	TZP_ALL	1/242 (0.41)	0.149 [0.018, 1.232] 0.0561	0.146 [0.017, 1.222] 0.0561	-0.024 [-0.047, 0.000] 0.0561	
Baseline BMI Group 3							0.4005
<40 kg/m2	25/624 (4.01)	TZP_ALL	3/617 (0.49)	0.121 [0.037, 0.400] <.0001	0.117 [0.035, 0.390] <.0001	-0.035 [-0.052, -0.019] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	3/84 (3.57)	TZP_ALL	1/100 (1.00)	0.280 [0.030, 2.642] 0.3328	0.273 [0.028, 2.672] 0.3328	-0.026 [-0.070, 0.019] 0.3328	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.5811
<=8.5%	12/301 (3.99)	TZP_ALL	1/306 (0.33)	0.082 [0.011, 0.627] 0.0015	0.079 [0.010, 0.611] 0.0015	-0.037 [-0.060, -0.014] 0.0015	
>8.5%	16/407 (3.93)	TZP_ALL	3/411 (0.73)	0.186 [0.055, 0.632] 0.0022	0.180 [0.052, 0.621] 0.0022	-0.032 [-0.053, -0.011] 0.0022	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.6954
No	5/102 (4.90)	TZP_ALL	1/119 (0.84)	0.171 [0.020, 1.444] 0.0975	0.164 [0.019, 1.431] 0.0975	-0.041 [-0.086, 0.004] 0.0975	
Yes	23/606 (3.80)	TZP_ALL	3/598 (0.50)	0.132 [0.040, 0.438] <.0001	0.128 [0.038, 0.428] <.0001	-0.033 [-0.049, -0.017] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.1973

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5

6:33 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	2/65 (3.08)	TZP_ALL	1/65 (1.54)	0.500 [0.046, 5.379] >.9999	0.492 [0.044, 5.566] >.9999	-0.015 [-0.067, 0.036] >.9999	
>=60 mL/min/1.73m2	26/643 (4.04)	TZP_ALL	3/652 (0.46)	0.114 [0.035, 0.374] <.0001	0.110 [0.033, 0.364] <.0001	-0.036 [-0.052, -0.020] <.0001	
Duration of Diabetes							0.7881
<=10 years	4/232 (1.72)	TZP_ALL	0/227 (0.00)	0.114 [0.006, 2.097] 0.1235	0.112 [0.006, 2.085] 0.1235	-0.017 [-0.034, 0.000] 0.1235	
>10 years	24/476 (5.04)	TZP_ALL	4/490 (0.82)	0.162 [0.057, 0.463] <.0001	0.155 [0.053, 0.450] <.0001	-0.042 [-0.063, -0.021] <.0001	
Geographic Region 2							0.8375
Europe	5/219 (2.28)	TZP_ALL	0/224 (0.00)	0.089 [0.005, 1.598] 0.0288	0.087 [0.005, 1.580] 0.0288	-0.023 [-0.043, -0.003] 0.0288	
Latin America	20/406 (4.93)	TZP_ALL	4/409 (0.98)	0.199 [0.068, 0.576] 0.0007	0.191 [0.065, 0.563] 0.0007	-0.039 [-0.063, -0.016] 0.0007	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)

2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro

(safety analysis set: overall and by subgroups)

Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5

6:33 22JUN2023

PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	3/83 (3.61)	TZP_ALL	0/84 (0.00)	0.141 [0.007, 2.691] 0.1205	0.136 [0.007, 2.676] 0.1205	-0.036 [-0.076, 0.004] 0.1205	
Insulin Optimization							0.5460
No (Group 1A)	5/128 (3.91)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	0.206 [0.024, 1.742] 0.2135	0.200 [0.023, 1.737] 0.2135	-0.031 [-0.068, 0.006] 0.2135	
Yes (Group 1B/2)	23/580 (3.97)	TZP_ALL	3/593 (0.51)	0.128 [0.039, 0.423] <.0001	0.123 [0.037, 0.412] <.0001	-0.035 [-0.051, -0.018] <.0001	
OECD Countries							0.9203
Non-OECD	19/437 (4.35)	TZP_ALL	3/445 (0.67)	0.155 [0.046, 0.520] 0.0004	0.149 [0.044, 0.508] 0.0004	-0.037 [-0.057, -0.016] 0.0004	
OECD	9/271 (3.32)	TZP_ALL	1/272 (0.37)	0.111 [0.014, 0.868] 0.0109	0.107 [0.014, 0.854] 0.0109	-0.030 [-0.052, -0.007] 0.0109	
Pooled Age Group 1							0.7184

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	16/479 (3.34)	TZP_ALL	2/499 (0.40)	0.120 [0.028, 0.519] 0.0005	0.116 [0.027, 0.509] 0.0005	-0.029 [-0.046, -0.012] 0.0005	
>=65 Years	12/229 (5.24)	TZP_ALL	2/218 (0.92)	0.175 [0.040, 0.773] 0.0120	0.167 [0.037, 0.757] 0.0120	-0.043 [-0.075, -0.012] 0.0120	
Sex							0.9769
Female	19/396 (4.80)	TZP_ALL	3/426 (0.70)	0.147 [0.044, 0.492] 0.0003	0.141 [0.041, 0.479] 0.0003	-0.041 [-0.063, -0.018] 0.0003	
Male	9/312 (2.88)	TZP_ALL	1/291 (0.34)	0.119 [0.015, 0.934] 0.0212	0.116 [0.015, 0.922] 0.0212	-0.025 [-0.045, -0.006] 0.0212	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm\_sg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm\_sg.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by SOC - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:51 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAEs by SOC Metabolism and nutrition disorders							
Overall	28/708 (3.95)	TZP_ALL	4/717 (0.56)	0.141 [0.050, 0.400] <.0001	0.136 [0.048, 0.390] <.0001	-0.034 [-0.049, -0.019] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.8904
N	14/505 (2.77)	TZP_ALL	2/497 (0.40)	0.145 [0.033, 0.635] 0.0039	0.142 [0.032, 0.627] 0.0039	-0.024 [-0.039, -0.008] 0.0039	
Y	14/203 (6.90)	TZP_ALL	2/220 (0.91)	0.132 [0.030, 0.573] 0.0014	0.124 [0.028, 0.552] 0.0014	-0.060 [-0.097, -0.023] 0.0014	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm\_sg\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_soc\_2arm\_sg\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared



**Anhang 4-I.7.9.6: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT**

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAEs by PT Hypoglycaemia							
Overall	28/708 (3.95)	TZP_ALL	3/717 (0.42)	0.106 [0.032, 0.346] <.0001	0.102 [0.031, 0.337] <.0001	-0.035 [-0.050, -0.020] <.0001	
Baseline BMI Group 2							0.5684
<30 kg/m2	15/230 (6.52)	TZP_ALL	3/210 (1.43)	0.219 [0.064, 0.746] 0.0074	0.208 [0.059, 0.728] 0.0074	-0.051 [-0.087, -0.015] 0.0074	
>=30 to <35 kg/m2	7/261 (2.68)	TZP_ALL	0/265 (0.00)	0.066 [0.004, 1.144] 0.0071	0.064 [0.004, 1.125] 0.0071	-0.027 [-0.046, -0.007] 0.0071	
>=35 kg/m2	6/217 (2.76)	TZP_ALL	0/242 (0.00)	0.069 [0.004, 1.218] 0.0108	0.067 [0.004, 1.198] 0.0108	-0.028 [-0.049, -0.006] 0.0108	
Baseline BMI Group 3							0.9292
<40 kg/m2	25/624 (4.01)	TZP_ALL	3/617 (0.49)	0.121 [0.037, 0.400] <.0001	0.117 [0.035, 0.390] <.0001	-0.035 [-0.052, -0.019] <.0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
>=40 kg/m2	3/84 (3.57)	TZP_ALL	0/100 (0.00)	0.120 [0.006, 2.293] 0.0933	0.116 [0.006, 2.275] 0.0933	-0.036 [-0.075, 0.004] 0.0933	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0.8268
<=8.5%	12/301 (3.99)	TZP_ALL	1/306 (0.33)	0.082 [0.011, 0.627] 0.0015	0.079 [0.010, 0.611] 0.0015	-0.037 [-0.060, -0.014] 0.0015	
>8.5%	16/407 (3.93)	TZP_ALL	2/411 (0.49)	0.124 [0.029, 0.535] 0.0006	0.119 [0.027, 0.523] 0.0006	-0.034 [-0.054, -0.014] 0.0006	
Baseline Metformin Use - (Yes, No)							0.5042
No	5/102 (4.90)	TZP_ALL	1/119 (0.84)	0.171 [0.020, 1.444] 0.0975	0.164 [0.019, 1.431] 0.0975	-0.041 [-0.086, 0.004] 0.0975	
Yes	23/606 (3.80)	TZP_ALL	2/598 (0.33)	0.088 [0.021, 0.372] <.0001	0.085 [0.020, 0.362] <.0001	-0.035 [-0.051, -0.019] <.0001	
Baseline eGFR Group 1							0.7950

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<60 mL/min/1.73m2	2/65 (3.08)	TZP_ALL	0/65 (0.00)	0.200 [0.010, 4.086] 0.4961	0.194 [0.009, 4.118] 0.4961	-0.031 [-0.073, 0.011] 0.4961	
>=60 mL/min/1.73m2	26/643 (4.04)	TZP_ALL	3/652 (0.46)	0.114 [0.035, 0.374] <.0001	0.110 [0.033, 0.364] <.0001	-0.036 [-0.052, -0.020] <.0001	
Duration of Diabetes							0.9144
<=10 years	4/232 (1.72)	TZP_ALL	0/227 (0.00)	0.114 [0.006, 2.097] 0.1235	0.112 [0.006, 2.085] 0.1235	-0.017 [-0.034, 0.000] 0.1235	
>10 years	24/476 (5.04)	TZP_ALL	3/490 (0.61)	0.121 [0.037, 0.401] <.0001	0.116 [0.035, 0.388] <.0001	-0.044 [-0.065, -0.023] <.0001	
Geographic Region 2							0.9244
Europe	5/219 (2.28)	TZP_ALL	0/224 (0.00)	0.089 [0.005, 1.598] 0.0288	0.087 [0.005, 1.580] 0.0288	-0.023 [-0.043, -0.003] 0.0288	
Latin America	20/406 (4.93)	TZP_ALL	3/409 (0.73)	0.149 [0.045, 0.497] 0.0002	0.143 [0.042, 0.484] 0.0002	-0.042 [-0.065, -0.019] 0.0002	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
US	3/83 (3.61)	TZP_ALL	0/84 (0.00)	0.141 [0.007, 2.691] 0.1205	0.136 [0.007, 2.676] 0.1205	-0.036 [-0.076, 0.004] 0.1205	
Insulin Optimization							0.3838
No (Group 1A)	5/128 (3.91)	TZP_ALL	1/124 (0.81)	0.206 [0.024, 1.742] 0.2135	0.200 [0.023, 1.737] 0.2135	-0.031 [-0.068, 0.006] 0.2135	
Yes (Group 1B/2)	23/580 (3.97)	TZP_ALL	2/593 (0.34)	0.085 [0.020, 0.359] <.0001	0.082 [0.019, 0.349] <.0001	-0.036 [-0.053, -0.020] <.0001	
OECD Countries							0.8345
Non-OECD	19/437 (4.35)	TZP_ALL	2/445 (0.45)	0.103 [0.024, 0.441] <.0001	0.099 [0.023, 0.429] <.0001	-0.039 [-0.059, -0.019] <.0001	
OECD	9/271 (3.32)	TZP_ALL	1/272 (0.37)	0.111 [0.014, 0.868] 0.0109	0.107 [0.014, 0.854] 0.0109	-0.030 [-0.052, -0.007] 0.0109	
Pooled Age Group 1							0.8832

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by subgroups)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 5  
 6:33 22JUN2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
<65 Years	16/479 (3.34)	TZP_ALL	2/499 (0.40)	0.120 [0.028, 0.519] 0.0005	0.116 [0.027, 0.509] 0.0005	-0.029 [-0.046, -0.012] 0.0005	
>=65 Years	12/229 (5.24)	TZP_ALL	1/218 (0.46)	0.088 [0.011, 0.668] 0.0031	0.083 [0.011, 0.646] 0.0031	-0.048 [-0.078, -0.018] 0.0031	
Sex							0.7399
Female	19/396 (4.80)	TZP_ALL	2/426 (0.47)	0.098 [0.023, 0.417] <.0001	0.094 [0.022, 0.404] <.0001	-0.043 [-0.065, -0.021] <.0001	
Male	9/312 (2.88)	TZP_ALL	1/291 (0.34)	0.119 [0.015, 0.934] 0.0212	0.116 [0.015, 0.922] 0.0212	-0.025 [-0.045, -0.006] 0.0212	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm\_sg.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm\_sg.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SAEs by PT - (subgroup analyses for significant comparisons)  
 2-arm: TZP pooled (5mg + 10mg + 15mg) vs Insulin Lispro  
 (safety analysis set: overall and by pre-trial use of SU/DPP4i)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 1  
 14:50 06MAR2023  
 PDPM

Study Parameter group Endpoint Subgroup	Lispro	Tirzepatide arms		Comparison vs Lispro			Interaction p-value*b
	Patients with events n/N (%)		Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	
I8F-MC-GPHD SAEs by PT Hypoglycaemia							
Overall	28/708 (3.95)	TZP_ALL	3/717 (0.42)	0.106 [0.032, 0.346] <.0001	0.102 [0.031, 0.337] <.0001	-0.035 [-0.050, -0.020] <.0001	
Pre-trial use of SU or DPP4is: Y/N							0.5566
N	14/505 (2.77)	TZP_ALL	2/497 (0.40)	0.145 [0.033, 0.635] 0.0039	0.142 [0.032, 0.627] 0.0039	-0.024 [-0.039, -0.008] 0.0039	
Y	14/203 (6.90)	TZP_ALL	1/220 (0.45)	0.066 [0.009, 0.497] 0.0003	0.062 [0.008, 0.473] 0.0003	-0.064 [-0.100, -0.028] 0.0003	

Abbreviations: N = number of subjects in specified treatment group; n = number of subjects with events; TZP = tirzepatide; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; RR = risk ratio, OR = odds ratio, RD = risk difference; CI = confidence interval.

For patients with several occurrences of the same event, only the event with the highest severity was taken into account.

\*a - Comparison of treatment arms with Fisher's exact test. RR, OR and RD and their 95% confidence intervals were derived unadjusted. Details see Section 4.2.5.2.

\*b - Interaction p-value derived from generalized linear models with additional terms for subgroup and treatment-by-subgroup.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm\_sg\_sudp.sas  
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_aeterms\_sae\_pt\_2arm\_sg\_sudp.rtf  
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/i8f mc gphd/final/data/analysis/shared

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Anhang 4-I.8: Jegliche unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Schweregrade „mild“ und „moderat“**

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N =708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Unerwünschte Ereignisse (mild)</i>					
Patienten mit Ereignis	217/717 (30,26)	169/708 (23,87)	1,268 [1,067; 1,506] 0,0073	1,384 [1,094; 1,751] 0,0073	0,064 [0,018; 0,110] 0,0073
<i>Unerwünschte Ereignisse (moderat)</i>					
Patienten mit Ereignis	231/717 (32,22)	154/708 (21,75)	1,481 [1,243; 1,765] <0,0001	1,710 [1,348; 2,168] <0,0001	0,105 [0,059; 0,150] <0,0001
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%-KI erfolgte unadjustiert. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>SURPASS-6</b>					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	9/717 (1,26)	14/708 (1,98)	0,635 [0,277; 1,457] 0,3008	0,630 [0,271; 1,465] 0,3008	-0,007 [-0,020; 0,006] 0,3008
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	6/717 (0,84)	2/708 (0,28)	2,962 [0,600; 14,628] 0,2878	2,979 [0,599; 14,809] 0,2878	0,006 [-0,002; 0,013] 0,2878
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	2/717 (0,28)	1/708 (0,14)	1,975 [0,179; 21,731] >0,9999	1,978 [0,179; 21,859] >0,9999	0,001 [-0,003; 0,006] >0,9999
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	1/717 (0,14)	0/708 (0,00)	2,962 [0,121; 72,596] >0,9999	2,967 [0,121; 72,943] >0,9999	0,001 [-0,001; 0,004] >0,9999
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	10/717 (1,39)	6/708 (0,85)	1,646 [0,601; 4,504] 0,4521	1,655 [0,598; 4,578] 0,4521	0,005 [-0,005; 0,016] 0,4521



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	6/717 (0,84)	2/708 (0,28)	2,962 [0,600; 14,628] 0,2878	2,979 [0,599; 14,809] 0,2878	0,006 [-0,002; 0,013] 0,2878
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	6/717 (0,84)	1/708 (0,14)	5,925 [0,715; 49,086] 0,1241	5,966 [0,716; 49,684] 0,1241	0,007 [0,000; 0,014] 0,1241
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	1/717 (0,14)	0/708 (0,00)	2,962 [0,121; 72,596] >0,9999	2,967 [0,121; 72,943] >0,9999	0,001 [-0,001; 0,004] >0,9999
<i>Diabetische Retinopathien – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	2/717 (0,28)	3/708 (0,42)	0,658 [0,110; 3,928] 0,6851	0,657 [0,110; 3,946] 0,6851	-0,001 [-0,008; 0,005] 0,6851
<i>Diabetische Retinopathien – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	3/717 (0,42)	3/708 (0,42)	0,987 [0,200; 4,876] >0,9999	0,987 [0,199; 4,909] >0,9999	0,000 [-0,007; 0,007] >0,9999
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	3/717 (0,42)	2/708 (0,28)	1,481 [0,248; 8,838] >0,9999	1,483 [0,247; 8,903] >0,9999	0,001 [-0,005; 0,007] >0,9999

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 717)	Insulin lispro (N = 708)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	7/717 (0,98)	0/708 (0,00)	14,812 [0,848; 258,852] 0,0154	14,958 [0,853; 262,390] 0,0154	0,010 [0,003; 0,017] 0,0154
<i>Erkrankungen der Leber – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	13/717 (1,81)	13/708 (1,84)	0,987 [0,461; 2,115] >0,9999	0,987 [0,454; 2,145] >0,9999	0,000 [-0,014; 0,014] >0,9999
<i>Erkrankungen der Leber – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	10/717 (1,39)	2/708 (0,28)	4,937 [1,086; 22,453] 0,0378	4,993 [1,090; 22,869] 0,0378	0,011 [0,002; 0,021] 0,0378
<i>Akute renale Ereignisse – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	2/717 (0,28)	3/708 (0,42)	0,658 [0,110; 3,928] 0,6851	0,657 [0,110; 3,946] 0,6851	-0,001 [-0,008; 0,005] 0,6851
<i>Akute renale Ereignisse – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	1/717 (0,14)	5/708 (0,71)	0,197 [0,023; 1,686] 0,1220	0,196 [0,023; 1,685] 0,1220	-0,006 [-0,012; 0,001] 0,1220
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%-KI erfolgte unadjustiert. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					