Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Givosiran (Givlaari®)

Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V.

Modul 4 A

Givlaari® ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.04.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 14
Abkürzungsverzeichnis 16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 20
4.2 Methodik 46
4.2.1 Fragestellung 46
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 49
4.2.3 Informationsbeschaffung 51
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 58
4.2.5.3 Meta-Analysen 79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 80
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 87
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 87
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 89
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 92
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 93
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 95
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 107
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 108
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 109
4.3.1.3.1.1 Mortalität 113

4.3.1.3.1.2 Morbidität ... 114
4.3.1.3.1.2.1 Auftreten akuter Krankheitsattacken ... 114
4.3.1.3.1.2.2 Veränderung der Verabreichungen von Hämin ... 135
4.3.1.3.1.2.3 Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen ... 140
4.3.1.3.1.2.4 Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung ... 147
4.3.1.3.1.2.5 Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit ... 154
4.3.1.3.1.2.6 Verbrauch von Analgetika ... 161
4.3.1.3.1.2.7 Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes ... 168
4.3.1.3.1.2.8 Veränderung der ALA-Konzentration im Urin ... 172
4.3.1.3.1.2.9 Veränderung der PBG-Konzentration im Urin ... 176
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 180
4.3.1.3.1.3.1 Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität ... 180
4.3.1.3.1.3.2 Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive ... 192
4.3.1.3.1.3.3 Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ... 197
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen ... 205
4.3.1.3.1.4.1 Auftreten von unerwünschten Ereignissen ... 205
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 226
4.3.1.3.2.1 Mortalität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation ... 245
4.3.1.3.2.2 Morbidität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation ... 245
4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation ... 255
4.3.1.3.2.4 Nebenwirkungen: Belege bezüglich einer Effektmodifikation ... 263
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 264
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 265
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 265
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 265
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 265
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 266
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 266
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 268
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 268
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 268
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 268
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 269
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 270
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 270
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 271
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 271
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 272
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 272
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 272
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 273
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 273

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 274
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 274
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 275
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 275
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 276
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 309
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 310
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 310
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 310
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 310
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 310
4.6 Referenzliste 312
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 321
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 325
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 327
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 328
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 331
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 350
Anhang 4-G : Detaillierte Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen 371

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 22
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der ENVISION-Ergebnisse der DB-Phase und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 34
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 49
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Zulassungsstudie ENVISION. 58
Tabelle 4-5: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes 84
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-13: Charakterisierung der AHP-Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-14: Charakterisierung der AIP-Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Auftretens von akuten Krankheitsattacken 114
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Auftreten akuter Krankheitsattacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-19: Ergebnisse zum Auftreten von Prüfarzt-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurften (Hauptanalyse), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-20: Einzelkomponentenergebnisse zum Auftreten von Prüfarzt-bestätigten akuten Krankheitsattacken (Komponenten I-III) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-21: Ergebnisse zum Auftreten diskreter akuter Krankheitsattacken (Sensitivitätsanalyse I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-22: Ergebnisse akuten Krankheitsattacken, die in einem 2-Tage-Fenster auftraten (Sensitivitätsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Auftreten aller Prüfarzt-bestätigten akuten Krankheitsattacken (Sensitivitätsanalyse III - unter Berücksichtigung aller 4 Komponenten Prüfarzt- bestätigter Attacken) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-24: Ergebnisse zum Auftreten von allen, auch potenziellen akuten Krankheitsattacken (Sensitivitätsanalyse IV), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-25: Ergebnisse zum Auftreten aller Prüfarzt-bestätigten akuten Krankheitsattacken (Komponenten I-IV), die mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkten verbunden sind (Sensitivitätsanalyse V), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 132

Tabelle 4-26: Operationalisierung von der Veränderung der benötigten Verabreichung von Hämin 135

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der benötigten Verabreichung von Hämin in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Veränderung der benötigten Verabreichung von Hämin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-29: Operationalisierung von der Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen 140

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der täglichen Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA) 143

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung der intensiven Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-33: Operationalisierung von der Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung 147

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung der täglichen Erschöpfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA) 150

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Veränderung intensiver Erschöpfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-37: Operationalisierung von der Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit 154

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung der täglichen Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA) 157

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der intensiven Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-41: Operationalisierung Verbrauch von Analgetika 161
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Verbrauch von Analgetika in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Verbrauch von Analgetika (Häufigkeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 163
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Verbrauch von Analgetika (Anteile der Tage in der DB-Studienphase mit Analgetika-Behandlung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 164
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Verbrauch an Analgetika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – deskriptive Analyse des Verbrauches während der DB-Phase. 165
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes..... 168
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Veränderung der ALA-Konzentration im Urin..... 172
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der ALA-Konzentration im Urin in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 173
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung der ALA-Konzentration im Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Auswertung 174
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Veränderung der PBG-Konzentration im Urin 176
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der PBG-Konzentration im Urin in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 176
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung der PBG-Konzentration im Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MMRM-Auswertung 178
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität 180
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Symptomatik und der körperlichen Funktionalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 181
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand der fünf PCS-Einzeldomänen des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 184
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung der mentalen Funktionalität gemessen anhand der MCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 187

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung der mentalen Funktionalität gemessen anhand der drei MCS-Einzeldomänen des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 188

Tabelle 4-61: Operationalisierung von der Veränderung des globalen Zustandes ... 192

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 193

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung des globalen Patientenzustandes (Deskriptive Darstellung) gemessen anhand des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 194

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung des globalen Patientenzustandes (*Responder*-Analyse I) gemessen anhand des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 195

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Veränderung des globalen Patientenzustandes (*Responder*-Analyse II) gemessen anhand des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ... 197

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (Deskriptive DArstellung) gemessen anhand des PPEQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (*Responder*-Analyse) gemessen anhand des PPEQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 202

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Auftreten von UE ... 205

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Auftreten von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 207

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Übersicht der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 208

Tabelle 4-73: Ergebnisse für das Auftreten von UE jeglichen Grades (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 210

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Auftreten von UE schweren Grades nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 217

Tabelle 4-75: Ergebnisse für das Auftreten von SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 221

Tabelle 4-76: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 227

Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der ENVISION-Studie ... 229

Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 237

Tabelle 4-79: p-Interaktionswerte zu Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte der ENVISION-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 238

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Attacken, die einer Notfallbehandlung bedurften* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Verbrauches von Nicht-Opioiden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes* erhoben anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der ALA-Konzentration im Urin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität* erhoben anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung* erhoben anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Physische Funktionsfähigkeit* erhoben anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Physische-bedingte Rollenfunktion* erhoben anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität* erhoben anhand der MCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Mentale Gesundheit* erhoben anhand der MCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Soziale Funktionalität* erhoben anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung des globalen Zustandes* erhoben anhand des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der Lebensqualität (Reiseaktivität)* erhoben anhand des PPEQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 266

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 266

Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 267

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 267

Tabelle 4-101: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 267

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 269

Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 270

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 270

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 271

Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 273

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 273

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 281

Tabelle 4-109: Übersicht der Einzelkomponentenergebnisse im Vergleich zum Ergebnis des zusammengesetzten Endpunktes zu den akuten Attacken 295

Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 309

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENVISION (ALN-AS1-003) 331

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENVISION (ALN-AS1-003) – Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen 351

Tabelle 4-113 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung im häuslichen Umfeld bedurften* (zusammengesetzter Endpunkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 376

Tabelle 4-114 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Hospitalisierung bedurften* (Einzelkomponente I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 386

Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Notfallbehandlung bedurften* (Einzelkomponente II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 396

Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurften* (Einzelkomponente III) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 406

Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 417

Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der täglichen Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 427

Tabelle 4-119 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 457

Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der täglichen Erschöpfung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 467

Tabelle 4-121 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 495

Tabelle 4-122 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der täglichen Übelkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 505

Tabelle 4-123 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 535

Tabelle 4-124 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbrauch von Analgetika (Opioide und Nicht-Opioide)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 545

Tabelle 4-125 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbrauch von Opioiden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 555

Tabelle 4-126 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbrauch von Nicht-Opioiden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 565

Tabelle 4-127: (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 575

Tabelle 4-128 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der ALA-Konzentration im Urin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 612

Tabelle 4-129 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der PBG-Konzentration im Urin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 631

Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität* (PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 651

Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 691

Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Physische Funktionsfähigkeit* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 731

Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Physisch-bedingte Rollenfunktion* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 771

Tabelle 4-134 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Körperliche Schmerzen* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 811

Tabelle 4-135 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Vitalität* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 851

Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität* (MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 891

Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität – Mentale Gesundheit* (Einzelkomponente der MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 931

Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität – Emotionale Rollenfunktion* (Einzelkomponente der MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 971

Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität – Soziale Funktionalität* (Einzelkomponente der MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 1011

Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 1051

Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Reisen* (Frage 1 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 1061

Tabelle 4-142 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Soziale Aktivitäten* (Frage 2 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 1071

Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Planung von Ereignissen* (Frage 3 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1081

Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Haushaltsaktivitäten* (Frage 4 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1091

Tabelle 4-145 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität –Körperliche Aktivität* (Frage 5 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1101

Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Zufriedenheit mit der aktuellen Porphyriebehandlung* (Frage 6 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1111

Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Allgemeine Zufriedenheit mit der Porphyriebehandlung* (Frage 7 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1121

Tabelle 4-148 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Rückführung zu einem normalen Leben* (Frage 8 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1131

Tabelle 4-149 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE jeglichen Grades* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1141

Tabelle 4-150 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit milden UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1151

Tabelle 4-151 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit moderaten UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1161

Tabelle 4-152 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit schweren UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1171

Tabelle 4-153 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1181

Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1191

Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Abbruch der Studie führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1201

Tabelle 4-156 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod geführt haben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1211

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurften (Hauptanalyse) 119

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke, die eine Hospitalisierung der Studienteilnehmer bedurfte (Einzelkomponentenanalyse I) 122

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke, die eine Notfallbehandlung der Studienteilnehmer bedurfte (Einzelkomponentenanalyse II) 123

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke, die eine Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurfte (Einzelkomponentenanalyse III) 123

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke bei Berücksichtigung aller diskreter Attacken (Sensitivitätsanalyse I) 126

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke bei Berücksichtigung des 2-Tages-Fensters (Sensitivitätsanalyse II) 127

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacken, die einer der vier Attackendefinitionen entspricht (Sensitivitätsanalyse III) 129

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten potenziellen Attacke, die einer der vier Attackendefinitionen entspricht (Sensitivitätsanalyse IV) 131

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke mit Schmerzen ≥ 7 Punkten, die einer der vier Attackendefinitionen entspricht (Sensitivitätsanalyse V) 133

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verabreichung von Hämin ... 138

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit intensiven Schmerzen (≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF) 146

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit intensiver Erschöpfung (≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF) 153

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit intensiver Übelkeit (≥ 7 Punkte anhand einer 11-Punkte-NRS) 160

Abbildung 4-16: Veränderung der ALA- und PBG-Konzentrationen über die 6 Monate der DB-Phase in der ENVISION-Studie 292

Abbildung 4-17: Veränderung der ALA-Konzentration während der DB- und der OLE-Phase der ersten 12 Monate der ENVISION-Studie 293

Abbildung 4-18: Veränderung der monatlichen, mittleren Attackenanzahl pro Studienteilnehmer während der DB- und der OLE-Phase der ersten 12 Monate der ENVISION-Studie. 297
Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie ENVISION (ALN-AS1-003) 349

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAR	Jährliche Attackenrate (*Annualized Attack Rate*)
Abs.	Absatz
ADA	*Anti-Drug-Antibodies*
ADP	Delta-Aminolävulinsäure-Defizienz-Porphyrie
AHP	Akute hepatische Porphyrie
AIP	Akute intermettierende Porphyrie
ALA	Delta-Aminolävulinsäure
ALT	Alaninaminotransferase
ALAS	Delta-Aminolävulinsäure Synthase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ANCOVA	*Analysis of Covariance*
AUC	*Area Under the Curve*
ATC	Anatomisch-therapeutischer Code
BMI	*Body-Mass*-Index
BPI-SF	*Brief Pain Inventory-Short Form*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
DB	Doppelt-verblindet
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	*Electronic Case Report Form*
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	*European Medicines Agency*
EQ-5D	*European Quality of Life 5 Dimension*
EU	Europäische Union
FAS	*Full Analysis Set*
GCP	*Good Clinical Practice*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCP	Hereditäre Koproporphyrie
HR	*Hazard Ratio*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*

Abkürzung	**Bedeutung**
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRS	*Interactive Response system*
ITT	*Intention to treat*
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LS	*Least Squares*
Max	Maximum
MCS	*Mental Component Summary*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
Min	Minimum
MMRM	*Mixed Model Repeated Measures*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
n. a.	Nicht anwendbar (*not applicable*)
n. e.	Nicht schätzbar (*not estimable*)
NRS	Numerische Bewertungsskala (*Numeric Rating Scale*)
OD	*Orphan Drug*
OLE	*Open-Label*-Extension
OLT	Orthotopen Lebertransplantation
OR	*Odds Ratio*
PBG	Porphobilinogen
PCS	*Physical Component Summary*
PGIC	*Patient Global Impression of Change*-Fragebogen
PPEQ	*Porphyria Patient Experience Questionnaire*
PT	*Preferred Term*
PV	Porphyria variegata
Q	Quartil
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RD	Risikodifferenz
s.c.	Subkutan (*subcutaneous*)
SD	Standardabweichung (*Standard Deviation*)
SEM	Standardfehler (*Standard Error of the Mean*)

Abkürzung	**Bedeutung**
SF-12	*Short Form* 12 (Fragebogen mit 12 Fragen)
SF-36	*Short Form* 36 (Fragebogen mit 36 Fragen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (*System Organ Class*)
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsbehörde (*World Health Organization*)
z. B.	Zum Beispiel

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

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Givosiran zur Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung, die am 02.03.2020 von der EU-Kommission vergeben wurde, aufgrund des *Orphan Drug* (OD)-Status des Arzneimittels als belegt. Daher ist für Givosiran das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens im zuvor genannten Anwendungsgebiet im Vergleich zur Kontrolltherapie der pivotalen randomisierten und klinisch kontrollierten Zulassungsstudie ALN-AS1-003 (Studie ENVISION) gemäß § 35a SGB V zu bewerten

Die ENVISION-Studie ist eine doppelblinde (DB), randomisierte kontrollierte Phase III-Studie (*Randomised Controlled Trial*, RCT) mit anschließender unverblindeter, offener Extensionsphase (*Open Label Extension*, OLE). In der Studie waren gemäß der Einschlusskriterien erwachsene sowie jugendliche AHP-Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, bei denen eine dokumentierte AHP-Erkrankung vorlag. Die Studienpopulation umfasste Patienten, die nachweislich unter einer der vier AHP-Formen litten:

- Akute intermittierende Porphyrie (AIP)
- Hereditäre Koproporphyrie (HCP)
- Porphyria variegata (PV)
- Delta-Aminolävulinsäure-Defizienz-Porphyrie (ADP).

Die AHP-Erkrankung musste aufgrund klinischer Anzeichen wie akuten Attacken oder Schmerzen im Abdomen, Rücken, in der Brust oder in den Extremitäten und/oder Gliedmaßen, aufgrund von mindestens einer dokumentierten Erhöhung des Porphobilinogen (PBG)- oder Delta-Aminolävulinsäure (ALA)-Spiegels im Urin oder Plasma und/oder aufgrund eines genetischen Mutationsnachweises diagnostiziert und dokumentiert sein. Zudem mussten die Patienten zum Studieneinschluss eine aktive Erkrankung, die mindestens zwei krankheitsbedingte, behandlungsbedürftige Attacken 6 Monate vor der *Screening*-Phase der Studie umfasste, aufweisen. Die Teilnehmer der ENVISION-Studie wurden entweder mit Givosiran (Interventionsarm) oder mit einem Placebo (Kontrollarm) behandelt. In beiden Armen war eine zusätzliche patientenoptimierte symptombezogene Therapie erlaubt, um beispielsweise auftretende Beschwerden wie Schmerzen zu lindern. Diese umfasste in der Akutsituation auch die Verabreichung von Hämin. Die prophylaktische Behandlung mit Hämin zwischen akute Attacken war untersagt, was im Einklang mit der Fachinformation von Hämin steht.

Die Beleglage und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Givosiran im Anwendungsgebiet der AHP erfolgt unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* anhand von patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

- *Mortalität*
    - Endpunkte zu dieser Nutzendimension wurden nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen* dargestellt
- *Morbidität*
    - Auftreten akuter Krankheitsattacken
    - Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin
    - Veränderungen der krankheitsbedingten Schmerzen
        - Gemessen anhand der 11-Punkte umfassenden numerischen Bewertungsskala (*Numeric Rating Scale*, NRS) des Fragebogens *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF)
    - Veränderungen der krankheitsbedingten Erschöpfung
        - Gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des Fragebogens *Brief Fatigue Inventory-Short Form* (BFI-SF)
    - Veränderungen der krankheitsbedingten Übelkeit
        - Gemessen anhand einer 11-Punkte-NRS
    - Verbrauch von Analgetika
    - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes
        - Gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens *European Quality of Life 5 Dimension* (EQ-5D)
    - Veränderung der ALA-Konzentration im Urin
    - Veränderung der PBG-Konzentration im Urin
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
    - Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität
        - Gemessen anhand der *Physical Component Summary* (PCS) und der *Mental Component Summary* (MCS) des Fragebogens *Short Form-12* (SF-12)
    - Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive
        - Gemessen anhand des Messinstruments *Patient Global Impression of Change* (PGIC)
    - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität
        - Gemessen anhand des Fragebogens *Porphyria Patient Experience Questionnaire* (PPEQ)
- *Nebenwirkungen*
    - Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE)
    - Auftreten von milden UE
    - Auftreten von moderaten UE
    - Auftreten von schweren UE
    - Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE)

- Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
- Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
- Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben.

Datenquellen

Bei der Erstellung eines Nutzendossiers von Arzneimitteln mit OD-Status muss gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) keine Studienrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Zur Unterstützung der Ergebnisse der pivotalen ENVISION-Zulassungsstudie wurden dennoch sowohl eine bibliographische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt. Diese dienten der Sicherstellung, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Beleglage und Quantifizierung des Zusatznutzens von Givosiran herangezogen werden kann.

Für die Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen wie interne Informationssysteme und Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers verwendet. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane-CENTRAL* durchgeführt. Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Plattform* (*ICTRP*) sowie im Suchportal der *World Health Organization* (WHO), im *Clinical Data* Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) und in der Datenbank des Arzneimittel-Informationssystems (AMIS) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien untersucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein-/ Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Jugendliche (≥ 12 Jahre) und erwachsene Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie (AHP)	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Eine Übereinstimmung mit der Fachinformation von Givosiran ist erforderlich [1]
Intervention	Behandlung mit Givosiran gemäß Zulassung	Keine Behandlung mit Givosiran	Zielintervention der Nutzenbewertung muss gegeben sein
Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Bei Arzneimitteln mit OD-Status gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt. Aufgrund dessen erfolgt die Nutzenbewertung ausschließlich im Vergleich zur Vergleichstherapie der Zulassungsstudie ENVISION.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
			Diese stellt eine symptomorientierte supportive Behandlung dar. Bei akuten Krankheitsattacken ist eine Behandlung mit Hämin möglich.
Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • *Mortalität* • *Morbidität* • *Gesundheits-bezogene Lebensqualität* • *Nebenwirkungen*	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Nutzendimensionen • *Mortalität* • *Morbidität* • *Gesundheits-bezogene Lebensqualität* • *Nebenwirkungen* herangezogen werden können	Auswahl der Nutzendimen-sionen nach AM-NutzenV [2]
Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Bei Givosiran handelt es sich um ein Arzneimittel mit OD-Status, sodass die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie ENVISION basiert
Studiendauer	6-monatige, doppelt-verblindete Studienperiode + bis zu 29-monatige OLE-Phase	Kürzer als die vorgesehene Studiendauer	Die Studiendauer ergibt sich aus der Dauer der pivotalen Zulassungsstudie ENVISION
Publikations-typ[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report*, unsystematische Übersichtsarbeit)	Eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen ist erforderlich
a: Die ausführlichen Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit* einschließlich der verwendeten Messinstrumente sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, können ebenfalls berücksichtigt werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Basierend auf dem OD-Status gelten der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen von Givosiran zur Behandlung von AHP-Patienten bereits durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß der VerfO des G-BA (5. Kapitel, Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) *per se* daher nicht notwendig. Dennoch wurde im vorliegenden Dossier eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise der Vollständigkeit halber durchgeführt. Die hieraus resultierenden Ergebnisse sind detailliert in Abschnitt 4.3 sowie zusammenfassend in Abschnitt 4.4.1 dargestellt.

Die Bewertung zur Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Givosiran, welche durch die ENVISION-Studie generiert wurden, war in zwei Schritte unterteilt. Im ersten Schritt erfolgte die Bewertung auf Studienebene, um im darauffolgenden zweiten Schritt die Aussagekraft auf Endpunktebene zu prüfen. Da die Zulassungsstudie ENVISION eine doppelt verblindete, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit OLE-Phase ist, war ein direkter Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Givosiran mit jener der Kontrollbehandlung der ENVISION-Studie möglich. Insbesondere durch das DB-Studiendesign wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als *niedrig* eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für jeden Endpunkt einzeln bewertet, die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5).

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben. Der Patientenfluss in der Studie, sowohl für die DB-Studienphase als auch für die OLE-Phase, wurde in einem Flussdiagramm dargestellt (siehe Anhang 4-E).

Synthese der Ergebnisse

Die Ergebnisse beider Studienarme bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wurden einander vergleichend gegenübergestellt und statistisch ausgewertet. Hierzu wurden die Endpunkte und deren Ergebnisse den in der VerfO des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte wurden ergänzend detaillierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen für einige Endpunkte durchgeführt, um die Robustheit des aus der Hauptanalyse ersichtlichen therapeutischen Effekts zu bestätigen.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf Grundlage einer einzigen randomisierten klinischen Studie erfolgte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Givosiran zur Behandlung einer AHP bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren gilt durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Givosiran und dessen Beleglage basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie ENVISION.

Die nachfolgend dargestellten und betrachteten Endpunktergebnisse der ENVISION-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung (Zielpopulation).

Mortalität

Endpunkte zur Nutzendimension *Mortalität* wurden in der zugrunde liegenden Zulassungsstudie ENVISION nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgte im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen*.

Morbidität

Auftreten akuter Krankheitsattacken

In der DB-Phase der ENVISION-Studie wurde als primärer Endpunkt das für die AHP charakteristische Auftreten von akuten Krankheitsattacken untersucht. Dabei wurde die Rate an Attacken untersucht, die

- einer Hospitalisierung
- einer Notfallbehandlung oder
- einer Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld

bedurften, weshalb es sich hierbei um einen zusammengesetzten Endpunkt handelt. Mit insgesamt 297 akuten Attacken, die zu einer Hospitalisierung, Notfallbehandlung oder Häminverabreichung zu Hause geführt haben, sind im Kontrollarm mehr als dreimal so viele akute Attacken aufgetreten als im Givosiran-Arm mit insgesamt lediglich 90 entsprechenden akuten Attacken. Die errechnete annualisierte Attackenrate (AAR) lag folglich mit 12,26 Attacken pro Jahr im Kontrollarm signifikant und somit deutlich höher als im Givosiran-Arm mit 3,35 Attacken pro Jahr (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,27 [0,17; 0,43], $p = 1{,}36 \times 10^{-8}$). Insgesamt war die Wahrscheinlichkeit, während der Behandlung eine entsprechende akute Attacke zu erleiden, unter der Behandlung mit Givosiran beträchtlich geringer als unter Behandlung des Kontrollarms (RR [95 %-KI]: 0,58 [0,43; 0,79], $p = 1{,}81 \times 10^{-4}$). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer entsprechenden Attacke wurde in der DB-Studienphase unter Givosiran noch nicht erreicht, trat jedoch im Kontrollarm bereits nach 0,68 Monaten auf (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,16; 0,51], $p = 1{,}43 \times 10^{-5}$). Folglich ergab die Primäranalyse des zusammengesetzten primären Endpunktes, dass hinsichtlich der Verringerung der AAR ein beträchtlicher Vorteil von Givosiran vorliegt.

Die Einzelauswertungen der drei Attackenkomponenten, die analog zur Auswertung des zusammengesetzten primären Endpunktes erfolgten, bestätigen zudem diese Beobachtung.

Diese Analysen der Einzelkomponenten der Attacken ergaben, dass auch die jeweiligen Attackenarten im Kontrollarm stets häufiger aufgetreten sind als im Givosiran-Arm. Bezüglich des verminderten Auftretens akuter Attacken, die einer Notfallbehandlung bedurften, liegt sogar ein erheblicher Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung vor (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,16 [0,08; 0,30]; $p = 7{,}45 \times 10^{-9}$).

Auch alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bekräftigen, dass durch Givosiran das Auftreten akuter Attacken maßgeblich vermindert werden kann. Überdies wurde *post-hoc* das Auftreten aller Prüfarzt-bestätigter Attacken untersucht, die mit intensiven Schmerzen einhergingen (definiert als mediane Schmerzen ≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte-NRS des validierten BPI-SF). Dabei konnte gezeigt werden, dass mit 103 Prüfarzt-bestätigten, Schmerz-intensiven Attacken diese mehr als viermal so häufig im Kontrollarm aufgetreten sind als im Givosiran-Arm mit lediglich 23 Prüfarzt-bestätigten, schmerzintensiven Attacken (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,23 [0,11; 0,48], $p < 0{,}001$).

Zusammenfassend zeigen die ENVISION-Daten somit eindeutig, dass im Vergleich zur Kontrolltherapie das Auftreten akuter Attacken durch Givosiran im beträchtlichen Maße vermindert werden kann.

Veränderung der benötigten Verabreichungen an Hämin

In der ENVISION konnten die Studienteilnehmer Hämin zur Behandlung der akuten Symptomatik, also bei Auftreten akuter Attacken, erhalten. In der DB-Studienphase betrug die errechnete annualisierte Rate an Tagen mit Häminverabreichung 28,37 Tage pro Jahr und war damit rund viermal so hoch wie jene im Givosiran-Arm mit lediglich 7,37 Tagen pro Jahr (Ratenverhältnis [95 -KI]: 0,26 [0,13; 0,52]; $p > 0{,}001$). Daher liegt hierbei gegenüber der Kontrollbehandlung ein signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil erheblichen Ausmaßes von Givosiran vor. Dieser eindeutige sowie bedeutsame Vorteil von Givosiran ließ sich anhand der *Responder*-Analyse zur Anzahl an Studienteilnehmern mit min. einem Tag einer Häminverabreichung (RR [95 -KI]: 0,59 [0,43; 0,83]; $p = 1{,}51 \times 10^{-3}$) sowie anhand der durchgeführten *Time-To-Event* (TTE)-Analyse zur Zeit bis zur ersten Häminverabreichung (HR [95 -KI]: 0,38 [0,22; 0,66]; $p = 6{,}99 \times 10^{-4}$) klar bestätigen.

Insgesamt zeigen die ENVISION-Ergebnisse, dass im Vergleich zur Kontrolltherapie die Verabreichung von Hämin durch die Behandlung mit Givosiran in erheblichem Maße gesenkt werden kann.

Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen

In der ENVISION-Studie haben die Teilnehmer selbst täglich ihre Schmerzen anhand der 11-Punkte-NRS des validierten BPI-SF dokumentiert und bewertet. Die Mittelwerts-basierte ANCOVA-Auswertung der *Score*-Veränderung zu den täglichen Schmerzen ergab anhand der *Least Square* (LS)-Mittelwertsveränderung im Vergleich zu Studienbeginn, dass nach 6 Monaten die täglichen Schmerzen unter Givosiran abnahmen (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: -0,53 [0,19]). Im Kontrollarm blieben die täglichen Schmerzen hingegen unverändert (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: -0,01 [0,20]).

Die LS-Mittelwertsdifferenz beider Studienarme zeigt daher einen Vorteil der Givosiran-Behandlung an, wenngleich dieser knapp außerhalb des Signifikanzniveaus von p =0,05 liegt (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: -0,52 [-1,07; 0,03], p = 0,063).

Als Charakteristikum der Erkrankung manifestieren sich starke Schmerzen bei AHP-Patienten insbesondere während akuter Attacken, die in unregelmäßigen Zeitabständen auftreten und somit sehr patientenindividuell verlaufen. Die präspezifizierte Mittelwerts-basierte ANCOVA-Auswertung ist deshalb nicht hinreichend geeignet, einzelne Ereignisse mit intensiven Schmerzen adäquat abzubilden. Daher wurde zusätzlich zur präspezifizierten Analyse *post-hoc* die Tage mit intensiven Schmerzen, definiert als Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte NRS des BPI-SF, ausgewertet. Die Auswertung ergab, dass mit 1123 Tagen bei 46 Studienteilnehmern knapp doppelt so viele Tage mit intensiven Schmerzen im Kontrollarm aufgetreten sind als im Givosiran-Arm mit 660 Tagen bei 48 Studienteilnehmern. Mit 80,4 % erlebte die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer des Kontrollarms mindestens einen Tag mit intensiven Schmerzen. Verglichen hierzu war etwa die Hälfte der Studienteilnehmer des Givosiran-Arms frei von intensiven Schmerzen (47,9 %). Der Vergleich der Anzahl an Studienteilnehmern mit mindestens einem Tag mit intensiven Schmerzen belegt folglich, dass gegenüber der Kontrollbehandlung ein beträchtlicher Vorteil von Givosiran vorliegt (RR [95 %-KI]: 0,63 [0,47; 0,86]; $p = 2,44 \times 10^{-3}$). Dieser ist auch anhand der medianen Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit Schmerzen ≥ 7 Punkten ersichtlich. Im Kontrollarm erlebten die Studienteilnehmer bereits nach 0,4 Monaten intensive Schmerzen, unter Givosiran hingegen erst nach 3,7 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,26; 0,73], $p = 1,44 \times 10^{-3}$).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der DB-Studienphase, dass im Vergleich zur Kontrolltherapie die krankheitsbedingten Schmerzen, insbesondere die intensiven Schmerzen, durch Givosiran signifikant gelindert werden können. Insbesondere intensive Schmerzen können durch Givosiran beträchtlich verbessert werden. Die Verbesserung der Schmerzen durch die Behandlung mit Givosiran wird darüber endpunktübergreifend durch den Verbrauch von Opioiden (siehe Abschnitt *Veränderung des Verbrauchs von Analgetika*) und der Verbesserung der körperlichen Schmerzen als Teil der körperlichen Funktionalität (siehe Abschnitt *Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität*) bekräftigt.

Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung und Übelkeit

Die ENVISION-Teilnehmer haben selbst ihre Erschöpfung anhand der 11-Punkte-NRS des validierten BFI-SF und ihre Übelkeit anhand einer generischen 11-Punkte-NRS täglich bewertet. Die ANCOVA-Auswertung der *Score*-Veränderung zur täglichen Erschöpfung ergab einen numerischen Vorteil von Givosiran gegenüber dem Kontrollarms (LS-Mittelwertdifferenzen [95 %-KI]: -0,31 [-0,86; 0,24]; p = 0,259). Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant. *Post-hoc* wurde zudem die Veränderung der intensiven Erschöpfung, definiert als Tage mit medianer Erschöpfung ≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte NRS des validierten BFI-SF, untersucht.

Diese Analyse ergab, dass mit 1264 Tagen bei 48 Studienteilnehmern im Givosiran-Arm und 1342 Tagen bei 46 Studienteilnehmern im Kontrollarm ähnlich viele Tage intensiver Erschöpfung in beiden Studienarmen auftraten. Der dennoch numerische Vorteil von Givosiran ließ sich zudem anhand der *Responder*-Analyse zur Anzahl der Studienteilnehmer mit min. einem Tag intensiver Erschöpfung (RR [95 -KI]: 0,86 [0,69; 1,06]; p = 0,151) und der TTE-Analyse zum Auftreten des ersten Tages mit intensiver Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,47; 1,17], p = 0,191) bestätigen.

Die ANCOVA-Auswertung der *Score-Veränderung* zur täglichen Übelkeit impliziert einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Nachteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung (LS-Mittelwertdifferenzen [95 %-KI]: 0,21 [-0,20; 0,62]; p = 0,259). Die *post-hoc* untersuchte Veränderung der intensiven Übelkeit, definiert als Tage mit medianer Übelkeit ≥ 7 Punkte anhand einer 11-Punkte-NRS, zeigte, dass eindeutig weniger Tage mit intensiver Übelkeit im Givosiran-Arm (200 Tage bei 48 Studienteilnehmern) als im Kontrollarm (320 Tage bei 46 Studienteilnehmern) auftraten. Somit liegt bezüglich der Veränderung der intensiven Übelkeit ein numerischer Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung vor. Anhand der durchgeführten *Responder*-Analyse zur Anzahl der Studienteilnehmer mit min. einem Tag intensiver Übelkeit (RR [95 -KI]: 1,03 [0,76; 1,40]; p = 0,319) und der TTE-Analyse zum Auftreten des ersten Tages mit intensiver Übelkeit (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,59; 1,67], p = 0,974) lässt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausmachen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass hinsichtlich der Verbesserung der krankheitsbedingten Erschöpfung sowie der krankheitsbedingten Übelkeit ein numerischer Vorteil für Givosiran besteht.

Veränderung des Verbrauchs von Analgetika

Die binären Auswertungen zum Endpunkt Verbrauch von Analgetika ergaben, dass im Vergleich zum Kontrollarm numerisch weniger Studienteilnehmer im Givosiran-Arm innerhalb der DB-Studienphase eine Behandlung mit Analgetika, insbesondere mit Opioiden (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,63; 1,01]; p = 0,063), benötigten. Dies wird zusätzlich durch die Auswertung der Anteile an Tagen mit Opioid-Verbrauch deutlich: Im Givosiran-Arm wurden die Studienteilnehmer durchschnittlich 23,1 % der Tage, im Kontrollarm hingegen durchschnittlich 36,0 % der Tage mit Opioiden behandelt (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: -13,1 [-28,1; 1,9], p = 0,086). Insbesondere in der zweiten Hälfte der DB-Studienphase, also von Monat 4 bis Monat 6, benötigten mit 52,1 % weniger Studienteilnehmer im Givosiran-Arm Opioide zur Schmerzlinderung als im Kontrollarm mit 78,3 %. Während der Anteil an Studienteilnehmern, die Opioide benötigten, aufgrund der Verminderung der intensiven Schmerzen im Laufe der DB-Phase im Givosiran-Arm abnahm (von 62,5 % in den ersten drei Monaten reduziert auf 52,1 % in Monat 4 bis 6), blieb dieser im Kontrollarm, in dem intensive Schmerzen häufiger auftraten, konstant (76,1 % in den ersten drei Monaten und 78,3 % in Monat 4 bis 6).

Zusammenfassend liegt hinsichtlich des Verbrauchs von Analgetika ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Givosiran vor, welcher zudem die Ergebnisse zur Linderung der intensiven Schmerzen durch die Behandlung mit Givosiran bekräftigt.

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes

In der ENVISION-Studie haben die Studienteilnehmer selbst den Einfluss der Krankheitssymptomatik auf ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS bewertet. Im Vergleich zu den Studienteilnehmern im Kontrollarm, die ihren allgemeinen Zustand nach 6 Monaten als unverändert bewerteten (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: -0,3 [2,7]), empfanden die Studienteilnehmer im Givosiran-Arm diesen als klar verbessert (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 5,0 [2,6]). Die Veränderung des Wertes um 5 Punkte entspricht dabei einer klinisch relevanten Verbesserung. Anhand der LS-Mittelwertsdifferenz beider Studienarme konnte jedoch kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden.

Verglichen zur Kontrolltherapie liegt somit hinsichtlich der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes ein Vorteil der Behandlung mit Givosiran vor, der jedoch nicht näher quantifiziert werden kann.

Veränderung der ALA- und PBG-Konzentration im Urin

Die ENVISION-Ergebnisse zeigen, dass durch die Behandlung mit Givosiran die Konzentrationen von ALA und PBG im Urin effektiv gesenkt werden. Durch die LS-Mittelwertsdifferenz beider Studienarme zu Monat 6 lag bezüglich der Verringerung der ALA-Konzentration (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: -18,35 [-24,92; -11,78], $p = 4{,}89 \times 10^{-7}$) als auch hinsichtlich der PBG-Konzentration (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: -41,78 [-50,91; -32,65], $p = 2{,}05 \times 10^{-14}$) ein signifikanter Vorteil von Givosiran vor. Anhand der errechneten *Hedges' g* ist dieser Behandlungsunterschied sowohl hinsichtlich der Verringerung der ALA- (*Hedges' g* [95 %-KI]: -1,20 [-1,65; -0,74]) als auch hinsichtlich der PBG-Konzentration (*Hedges' g* [95 %-KI]: -1,20 -1,17 [-1,62; -0,71]) von erheblichem Ausmaß zugunsten von Givosiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms. Dies wird durch die ebenfalls signifikanten sowie klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten von Givosiran zu Monat 3 der DB-Phase bekräftigt.

Zusammenfassend konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass im Vergleich zur Kontrollbehandlung die Konzentrationen der neurotoxischen Häm-Intermediate ALA und PBG durch die Behandlung mit Givosiran in erheblichem Maße langanhaltend gesenkt werden können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität

Die Teilnehmer der ENVISION-Studie haben ihre körperliche und mentale Funktionalität anhand der PCS und MCS des Lebensqualitätsfragebogens SF-12 bewertet.

Die Gesamtauswertung der PCS ergab, dass die Studienteilnehmer im Givosiran-Arm ihre körperliche Funktionalität nach 6 Monaten signifikant besser bewerteten als jene des Kontrollarms (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 3,96 [0,41; 6,96], p = 0,028). Die LS-Mittelwertsveränderung im Givosiran-Arm betrug zu Monat 6 5,15 Punkte und entspricht dabei einer klinisch relevanten Verbesserung. Die Auswertungen der PCS-Einzeldomänen bekräftigten das Gesamtergebnis der PCS und belegen konsistent einen Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung. Insbesondere die Ergebnisse der PCS-Domäne „*körperlicher Schmerz*“ ergaben, dass die Studienteilnehmer im Givosiran-Arm ihre körperlichen Schmerzen als eindeutig verbessert erlebten (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 7,98 [1,37]). Hingegen gaben die Studienteilnehmer im Kontrollarm an, dass sich ihr körperlicher Schmerz nach der DB-Phase nicht wesentlich verändert hat (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 1,02 [1,40]). Der Vorteil von Givosiran hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Schmerzen ist folglich beträchtlich (*Hedges' g* [95 %-KI]: 0,73 [0,31; 1,15]). Auch bezüglich der Einzeldomäne „*physisch-bedingte Rollenfunktion*“ liegt ein signifikanter Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung vor (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 4,47 [1,34; 7,61], p = 0,006).

Insgesamt ist der Vorteil von Givosiran bezüglich der Verbesserung der körperlichen Funktionalität signifikant. Hinsichtlich der Einzelkomponente „*Körperlicher Schmerz*“ ist der Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung sogar beträchtlich.

Anhand der Gesamtauswertung der MCS hat sich die mentale Funktionalität der Studienteilnehmer im Givosiran-Arm innerhalb der 6 Monate stärker verbessert (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 3,22 [1,32]) als bei jenen des Kontrollarms (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 0,89 [1,36]). Dieser Vorteil ist jedoch nicht statistisch signifikant (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 2,43 [-1,31; 6,17], p = 0,200). Die Auswertung der MCS-Einzeldomänen belegte jedoch einen signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil von Givosiran hinsichtlich der Verbesserung der „*sozialen Funktionalität*“ (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 5,25 [1,73; 8,76], p = 0,004; *Hedges' g* [95 %-KI]: 0,62 [0,20; 1,03]).

Insgesamt liegt ein Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung bezüglich der Verbesserung der mentalen Funktionalität vor, der insbesondere bezüglich der Verbesserung der sozialen Funktionalität klinisch relevant ist.

Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive

In der ENVISION-Studie wurde die behandlungsbedingte Veränderung des globalen Patientenzustandes anhand des PGIC von den Studienteilnehmern selbst bewertet. Eine Verbesserung des globalen Zustandes jeglicher Art (definiert als geringfügige, starke sowie sehr starke Verbesserung) wurde von mehr als zwei Dritteln (68,8 %) der Studienteilnehmer im Givosiran-Arm und damit von mehr als doppelt so vielen Teilnehmern als im Kontrollarm (30,4 %) berichtet. Dieser Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrolltherapie hinsichtlich der Verbesserung des globalen Zustandes ist folglich erheblich (RR [95 %-KI]: 2,31 [1,42; 3,76]; $p = 2,06 \times 10^{-4}$). Auch die Analyse der Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung (definiert als sehr starke sowie starke Verbesserung) bestätigte eindeutig den gegenüber der Kontrollbehandlung erheblichen Vorteil von Givosiran (RR [95 %-KI]: 3,15 [1,40; 7,08]; $p = 1,47 \times 10^{-3}$).

Folglich konnte klar nachgewiesen werden, dass verglichen zur Kontrollbehandlung die Behandlung mit Givosiran den globalen Zustand der AHP-Patienten erheblich verbessern kann.

Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität

Anhand der Fragen des indikationsspezifischen PPEQ haben die ENVISION-Teilnehmer ihre körperlichen und sozialen Einschränkungen sowie ihre Zufriedenheit mit der Behandlungssituation bewertet. Konsistent liegt anhand der berechneten *Responder*-Analysen hinsichtlich aller Aspekte, die anhand Fragen des PPEQ untersucht werden, ein signifikanter Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung vor. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der MCS-Einzeldomäne „*Soziale Funktionalität*“ belegen auch die PPEQ-Auswertungen zur „*Teilnahme an sozialen Aktivitäten*“ einen diesbezüglich beträchtlichen Vorteil von Givosiran (RR [95 %-KI]: 4,33 [1,16; 16,15]; $p = 1,09 \times 10^{-2}$). Einen im Vergleich zur Kontrollbehandlung ebenfalls beträchtlichen Vorteil von Givosiran ist anhand der Auswertung zur „*Fähigkeit zu moderater körperlicher Aktivität*“ abzuleiten (RR [95 %-KI]: 6,12 [1,33; 28,29]; $p = 5,85 \times 10^{-3}$). Damit bekräftigen die Ergebnisse des PPEQ jene der EQ-5D VAS sowie jene der PCS des SF-12 hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Funktionalität bzw. der Symptomatik durch Givosiran. Erhebliche Vorteile von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung zeigen sich zudem in Bezug auf die Verbesserung der „*Ausübung von Haushaltsaktivitäten*“ (RR [95 %-KI]: 6,7 [1,49; 30,16]; $p = 2,98 \times 10^{-3}$), „*Zufriedenheit mit der derzeitigen Porphyriebehandlung*“ (RR [95 %-KI]: 8,10 [2,64; 24,90]; $p = 1,12 \times 10^{-6}$) sowie hinsichtlich der „*Allgemeinen Zufriedenheit mit der Porphyriebehandlung*“ (RR [95 %-KI]: 5,10 [2,12; 12,30]; $p = 1,09 \times 10^{-5}$). Hervorzuheben sind die Ergebnisse in Bezug auf die „*Rückführung zum normalen Leben durch die Behandlung*“. Verglichen zum Kontrollarm (4 %) gaben mit etwa einem Drittel (31 %) erheblich mehr Studienteilnehmer des Givosiran-Arms an, dass aus ihrer Perspektive die Behandlung ihnen „*immer*“ eine normale Lebensführung ermögliche (RR [95 -KI]: 7,75 [1,74; 34,60]; $p = 7,28 \times 10^{-4}$). Umgekehrt gab nahezu die Hälfte der Studienteilnehmer des Kontrollarms (44 %) an, dass ihnen „*niemals*“ ein normales Leben möglich ist. Dieses Gefühl war unter den verblindeten Studienteilnehmern des Givosiran-Arms jedoch kaum vertreten (8 %).

Insgesamt liegt gegenüber der Kontrollbehandlung ein beträchtlicher Vorteil der Behandlung mit Givosiran in Bezug auf die Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Auftreten von unerwünschten Ereignissen

In der ENVISION-Studie wurde das Nebenwirkungsprofil von Givosiran verglichen zur Placebo-basierten Kontrolltherapie anhand des Auftretens von UE untersucht. Die Untersuchung erfolgte nach der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Systematik sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf *System Organ Class* (SOC)- und *Preferred Term* (PT)-Ebene.

Hinsichtlich der Gesamtraten an Studienteilnehmern mit UE jeglichen Grades, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, zeigte sich zwischen dem Givosiran-Arm und dem Kontrollarm (89,6 % vs. 80,4 %) kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,12 [0,93; 1,36]; p = 0,192). Bei der Auswertung dieser UE auf *SOC*- und *PT*-Ebene stellte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Givosiran bezüglich des *PT Übelkeit* heraus (RR [95 %-KI]: 2,62 [1,03; 6,65]; p = 0,033). Hierbei handelt es sich um ein mildes bis maximal moderates UE, das insgesamt gut behandelbar ist. Es wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede innerhalb der insgesamt über 40 Auswertungen auf *SOC*- und *PT*-Ebene der UE jeglichen Grades identifiziert.

Auch bezüglich der Schweregrade der UE konnten für die Gesamtraten an Studienteilnehmern mit milden UE (RR [95 %-KI]: 1,16 [0,94; 1,42]; p = 0,145), moderaten UE (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,59; 3,94]; p = 0,0,507) und schweren UE (RR [95 %-KI]: 1,41 [0,51; 3,94]; p = 0,507) sowie mit SUE (RR [95 %-KI]: 2,23 [0,79; 6,29]; p = 0,115) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ausgemacht werden. Dies gilt ebenfalls für die entsprechenden Analysen auf *SOC*- und *PT*-Ebene. Insgesamt brach nur ein Studienteilnehmer, der dem Givosiran-Arm zugeteilt war, protokollkonform die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig ab. Da der Studienteilnehmer dennoch die Studienvisite an Monat 6 abschloss, hat kein Studienteilnehmer die Studie aufgrund von UE abgebrochen. Ebenfalls ist kein Studienteilnehmer aufgrund von UE verstorben.

Folglich zeigen die Ergebnisse, dass verglichen zur Placebo-basierten Kontrollbehandlung kein klarer zusätzlicher Schaden von Givosiran vorliegt und es sich hierbei insgesamt um eine nebenwirkungsarme Behandlung handelt.

Subgruppenanalysen

Insgesamt wurden für die Endpunkte der ENVISION-Studie 440 Interaktionstests durchgeführt, bei denen sich insgesamt 25 Belege (5,7 %) auf eine Effektmodifikation identifizieren ließen. Gemäß der Definition eines p-Interaktionsterms als Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation ($p < 0,05$) führen im Mittel 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Beleg. Da insgesamt 5,7 % der durchgeführten und damit annähernd 5 % der Interaktionstests einen Beleg auf eine mögliche Effektmodifikation der Behandlung mit Givosiran ergaben, war bereits anhand des zu erwartenden Anteils an falsch positiven Belegen davon auszugehen, dass die Endpunktergebnisse der ENVISION-Studie über die Subgruppen hinweg konsistent mit jenen der Studiengesamtpopulation sind. Die entsprechenden detaillierten Subgruppenanalysen bestätigten diese Annahme, sodass sich insgesamt über alle untersuchten Subgruppen hinweg ein konsistenter therapeutischer Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung aufzeigen lässt. Daher ist nicht von einer Effektmodifikation des Wirkstoffes in Bezug auf bestimmte Subgruppen der Zielpopulation von Givosiran auszugehen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der ENVISION-Ergebnisse der DB-Phase und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität			
Endpunkte wurden im Rahmen dieser Nutzendimension nicht explizit erhoben, Todesfälle werden unter der Nutzendimension Nebenwirkungen berichtet.			
Morbidität			
Veränderung der jährlichen Attackenrate[a]			
Zusammengesetzter Endpunkt: **Akute Krankheitsattacken**, die einer Hospitalisierung, einer Notfallbehandlung oder einer Häminverabreichung zu Hause bedurften	*Annualisierte Attackenrate:* **Ratenverhältnis** [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,27 [0,17; 0,43]; $p = 1{,}36 \times 10^{-8}$	*beträchtlicher Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,58 [0,43; 0,79]; $p = 1{,}81 \times 10^{-4}$	
	Mediane Zeit bis zur ersten Attacke: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,29 [0,16; 0,51] $p = 1{,}43 \times 10^{-5}$	
Einzelkomponente 1: Akute Krankheitsattacken, die einer Hospitalisierung bedurften	*Annualisierte Attackenrate:* **Ratenverhältnis** [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,57 [0,28; 1,15]; p = 0,115	*beträchtlicher Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,50 [0,31; 0,80]; $p = 2{,}53 \times 10^{-3}$	
	Mediane Zeit bis zur ersten Attacke: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,43 [0,23; 0,82]; $p = 9{,}536 \times 10^{-3}$	
Einzelkomponente II: Akute Krankheitsattacken, die einer Notfallbehandlung bedurften	*Annualisierte Attackenrate:* **Ratenverhältnis** [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,16 [0,08; 0,30]; $p = 7{,}45 \times 10^{-9}$	*erheblicher Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,46 [0,30; 0,72]; $p = 2{,}94 \times 10^{-4}$	
	Mediane Zeit bis zur ersten Attacke: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,29 [0,15; 0,54]; $p = 1{,}04 \times 10^{-4}$	

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Einzelkomponente III: Akute Krankheitsattacken, die einer Häminverabreichung zu Hause bedurften	*Annualisierte Attackenrate:* **Ratenverhältnis** [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,02 [0,00; 2,77]; p = 0,118	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,30 [0,03; 2,90]; p = 0,272	
	Mediane Zeit bis zur ersten Attacke: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,29 [0,03; 2,80]; p = 0,283	
Veränderung der Verabreichungen von Hämin			
Veränderung der **Verabreichung von Hämin**	*Annualisierte Rate an Tagen mit Hämin:* **Ratenverhältnis** [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,26 [0,13; 0,52]; p < 0,001	*beträchtlicher Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Häminverabreichung: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,59 [0,43; 0,83]; p = 1,51 x 10^{-3}	
	Mediane Zeit bis zur Häminverabreichung: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,38 [0,22; 0,66] p = 7,00 x 10^{-4}	
Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen			
Veränderung der krankheitsbedingten **täglichen Schmerzen** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(anhand der wöchentlichen Scores der 11-Punkte-NRS des BPI-SF)*	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	-0,52 [-1,07; 0,03]; p = 0,063 -0,39 [-0,80; 0,02]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Veränderung der Tage mit **intensiven Schmerzen** *(Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Tag intensiver Schmerzen:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,63 [0,47; 0,86]; p = 2,44 x 10^{-3}	*beträchtlicher Zusatznutzen*
	Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiven Schmerzen: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,44 [0,26; 0,73]; p = 1,44 x 10^{-3}	

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung			
Veränderung der krankheitsbedingten **täglichen Erschöpfung** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(anhand der wöchentlichen Scores der 11-Punkte-NRS des BFI-SF)*	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	-0,31 [-0,86; 0,24] p = 0,259 -0,23 [-0,64; 0,17]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Veränderung der Tage mit **intensiver Erschöpfung** *(Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Tag intensiver Erschöpfung:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,86 [0,69; 1,06]; p = 0,151	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiver Erschöpfung: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,74 [0,47; 1,17] p = 0,191	
Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit			
Veränderung der krankheitsbedingten **täglichen Übelkeit** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(anhand der wöchentlichen Scores einer 11-Punkte-NRS)*	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	0,207 [-0,20; 0,62]; p = 0,319 0,205 [-0,20; 0,61]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Veränderung der Tage mit **intensiver Übelkeit** *(Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand einer 11-Punkte-NRS)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Tag intensiver Übelkeit:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	1,03 [0,76; 1,40]; p = 0,841	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiver Übelkeit: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,99 [0,59; 1,67]; p = 0,974	

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Verbrauch von Analgetika			
Zusammengesetzter Endpunkt:	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Analgetika-Verbrauch:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,91 [0,82; 1,01]; p = 0,094	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Verbrauch von Analgetika (Opioide oder Nicht-Opioide)	*LS-Mittelwertsveränderungen Tage mit Analgetika-Verbrauch:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e]	-11,99 [-27,76; 3,78] p = 0,135	
Einzelkomponente I:	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Opioid-Verbrauch:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,798 [0,63; 1,01]; p = 0,063	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Verbrauch von Opioiden	*LS-Mittelwertsveränderungen Tage mit Opioid- Verbrauch:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e]	-13,11 [-28,11; 1,89] p = 0,086	
Einzelkomponente II:	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Opioid-Verbrauch:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,90 [0,68; 1,18]; p = 0,440	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Verbrauch von Nicht-Opioiden	*LS-Mittelwertsveränderungen Tage mit Opioid- Verbrauch:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e]	-4,86 [-18,43; 8,70] p = 0,4780	
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes			
Veränderung des **allgemeinen Gesundheitszustandes** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der EQ-5D VAS)*	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e]	5,3 [-2,2; 12,8]; p = 0,1615	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	Hedges' g [95 %-KI]	0,29 [-0,12; 0,70]	

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der ALA-Konzentration im Urin			
Veränderung der **ALA-Konzentration** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	-18,35 [-24,92; -11,78] $p = 4{,}89 \times 10^{-7}$ -1,20 [-1,65; -0,74]	*erheblicher Zusatznutzen*
Veränderung der PBG-Konzentration im Urin			
Veränderung der **PBG-Konzentration** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	-35,25 [-48,13; -22,36] $p = 5{,}012 \times 10^{-7}$ -1,17 [-1,62; -0,71]	*erheblicher Zusatznutzen*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität			
PCS des SF-12: Veränderung der **körperlichen Funktionalität** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	3,69 [0,41; 6,97] p = 0,028 0,46 [0,05; 0,88]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Einzeldomäne I der PCS: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	2,74 [-1,10; 6,58] p = 0,160 0,29 [-0,12; 0,70]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Einzeldomäne II der PCS: Veränderung der physischen Funktionsfähigkeit nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 1,54 [-1,80; 4,88] p = 0,363 0,19 [-0,22; 0,59]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Einzeldomäne III der PCS: Veränderung der physisch-bedingten Rollenfunktion nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 4,47 [1,34; 7,61] p = 0,006 0,58 [0,17; 0,99]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Einzeldomäne IV der PCS: Veränderung der körperlichen Schmerzen nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 6,96 [3,08; 10,84] p = 0,0006 0,73 [0,31; 1,15]	*beträchtlicher Zusatznutzen*
Einzeldomäne V der PCS: Veränderung der Vitalität nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 1,60 [-2,04; 5,23] p = 0,385 0,18 [-0,23; 0,59]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
MCS des SF-12: Veränderung der **mentalen Funktionalität** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 2,43 [-1,31; 6,17] p = 0,200 0,27 [-0,14; 0,68]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Einzeldomäne I der MCS: Veränderung der mentalen Gesundheit nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 3,05 [-0,58; 6,68] p = 0,099 0,35 [-0,07; 0,76]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Einzeldomäne II der MCS: Veränderung der emotionalen Rollenfunktion nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 1,72 [-2,08; 5,51] p = 0,371 0,18 [-0,22; 0,59]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Einzeldomäne III der MCS: Veränderung der sozialen Funktionalität nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 5,25 [1,73; 8,76] p = 0,004 0,62 [0,20; 1,03]	*geringer Zusatznutzen*
Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive			
Veränderung des **globalen Zustandes** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand des PGIC)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Verbesserung[f,g]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	2,31 [1,42; 3,76]; p = 2,06 x 10^{-4}	*erheblicher Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung[g,h]: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	3,15 [1,40; 7,08]; p = 1,47 x 10^{-3}	
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität			
Veränderung der **Reiseaktivität für Arbeit oder Vergnügen** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 1 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung[g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	2,63 [0,92; 7,52]; p = 4,84 x 10^{-2}	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der **Teilnahme an sozialen Aktivitäten** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 2 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung[g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	4,33 [1,16; 16,15]; $p = 1{,}09 \times 10^{-2}$	*beträchtlicher Zusatznutzen*
Veränderung der **Planung zukünftiger Ereignisse** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 3 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung[g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	3,28 [1,04; 10,35]; $p = 2{,}32 \times 10^{-2}$	*geringer Zusatznutzen*
Veränderung der **Ausübung von Haushaltsaktivitäten** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 4 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung[g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	6,70 [1,49; 30,16]; $p = 2{,}98 \times 10^{-3}$	*erheblicher Zusatznutzen*
Veränderung der **Fähigkeit zu moderater körperlicher Aktivität** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 5 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung[g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	6,12 [1,33; 28,29]; $p = 5{,}85 \times 10^{-3}$	*beträchtlicher Zusatznutzen*
Veränderung der **Zufriedenheit mit der derzeitigen Porphyriebehandlung** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 6 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung[g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	8,10 [2,64; 24,90]; $p = 1{,}12 \times 10^{-6}$	*erheblicher Zusatznutzen*
Veränderung der **Allgemeine Zufriedenheit mit der Porphyriebehandlung** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 7 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung[g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	5,10 [2,12; 12,30]; $p = 1{,}09 \times 10^{-5}$	*erheblicher Zusatznutzen*

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der **Rückführung zum normalen Leben durch die Behandlung** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 8 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer, die mit "immer" geantwortet haben[g]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	7,75 [1,74; 34,60]; p = 7,28 x 10^{-4}	*erheblicher Zusatznutzen*
Nebenwirkungen			
Auftreten von unerwünschten Ereignissen[i]			
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **UE jeglichen Grades** *(≥ 5 % in mindestens einem Studienarm)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	1,12 [0,93; 1,36]; p = 0,192	*kein Schaden*
- *PT Übelkeit*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	2,62 [1,03; 6,65]; p = 0,033	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **milden UE**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit milden UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	1,16 [0,94; 1,42]; p = 0,145	*kein Schaden*
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **moderaten UE**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit moderaten UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,90 [0,59; 1,35]; p = 0,607	*kein Schaden*
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **schweren UE**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit schweren UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	1,41 [0,51; 3,94]; p = 0,507	*kein Schaden*
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **SUE**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit SUE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	2,23 [0,79; 6,29]; p = 0,115	*kein Schaden*
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit entsprechenden UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	*kein Schaden*
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit entsprechenden UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	*kein Schaden*

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **UE, die zum Tod geführt haben**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit fatalen UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	*Kein Schaden*

Quelle: [3, 4]

a: Bei den Attacken handelte es sich um Prüfarzt-bestätigte Attacken.
b: Das Ratenverhältnis der annualisierten Raten sowie das korrespondierende Konfidenzintervall und der p-Wert wurden unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der *Follow-up* Zeit als eine *offse*t-Variable. Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.
c: Der p-Wert zum RR wurde anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
d: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt.
e: Die Unterschiede in den LS-Mittelwerten zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des ANCOVA-Modells berechnet, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und der korrespondierend wöchentliche Symptom-*Score* zu Studienbeginn als Kovariate berücksichtigt wurden.
f: Eine Verbesserung ist definiert als sehr starke, starke und geringfügige Verbesserung.
g: Studienteilnehmer, bei denen die Angaben bei Monat 6 fehlend waren, gingen in die Analyse als *Non-Responder* ohne Verbesserung ein.
h: Eine deutliche Verbesserung ist definiert als sehr starke und starke Verbesserung.
i: Basierend nach MedDRA Version 21.0. Wenn ein Studienteilnehmer mehr als ein entsprechendes UE aufwies, ging der Studienteilnehmer nur einmal in die Analyse der entsprechenden UE-Kategorie ein.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die AHP ist eine genetisch bedingte, sehr seltene Erkrankung. Diese geht mit schwerwiegenden Symptomen einher, die sich insbesondere anhand von akuten Krankheitsattacken äußern und dabei potenziell lebensbedrohlich verlaufen können. Das Hauptsymptom der AHP, der krankheitsbedingte Schmerz, äußert sich in besonders intensiver Form während akuter Attacken, manifestiert sich aber auch als chronisches Symptom. Da die Patienten stark unter ihren krankheitsbedingten Symptomen leiden, sind ihr allgemeiner Gesundheitszustand sowie ihre körperliche und mentale Funktionalität stark beeinträchtigt. Dies wiederum beeinflusst die Lebensqualität der AHP-Patienten. Dabei erleben diese durch ihre symptombedingten Einschränkungen große Einschnitte im Sozialleben und sind folglich massiv in ihrer Alltagsaktivität eingeschränkt. Demnach bleibt vielen AHP-Patienten eine normale Lebensführung verwehrt.

Aktuell fehlen zur Behandlung der AHP-Patienten medikamentöse Therapien, die der Ursache der Erkrankung, der gestörten Häm-Synthese in der Leber, effektiv entgegenwirken. Derzeit werden die AHP-Patienten daher lediglich symptomorientiert, beispielsweise bezüglich ihrer Attacken und/oder ihrer chronischen Schmerzen, behandelt. Folglich werden dringend kausale Optionen zur Behandlung der AHP-Patienten benötigt, um maßgeblich

- dem Auftreten der krankheitsbedingten Attacken
- der Manifestation krankheitsbedingter Symptome,
  insbesondere starker akuter Schmerzen,
- der Beeinträchtigung des allgemeinen sowie körperlichen Zustandes und
- den krankheitsbedingten Einschnitten in der Lebensqualität,
  insbesondere der Einbußen im Alltag und im Sozialleben,

effektiv entgegen zu wirken, damit den Patienten trotz der Erkrankung ein möglichst normales Leben ermöglicht werden kann. Gleichzeitig ist es notwendig, dass entsprechende Therapien nebenwirkungsarm sind, damit die AHP-Patienten zu ihren bestehenden symptombedingten Beschwerden nicht noch stärker belastet werden.

In der DB-Phase der ENVISION-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran gegenüber der Placebo-basierten Behandlung im Kontrollarm untersucht. Im Kontrollarm war dabei eine zusätzliche symptombezogene Behandlung, beispielsweise mit Analgetika hinsichtlich ihrer Schmerzen, erlaubt. Hierbei konnten die Studienteilnehmer in der Akutsituation auch zulassungskonform mit Hämin behandelt werden. Damit spiegelt die Behandlungssituation im Kontrollarm der ENVISION-Studie die aktuelle Versorgungssituation der AHP-Patienten in Deutschland wider, in der die AHP-Patienten ebenfalls symptombezogen und in der Akutsituation ggf. mit Hämin behandelt werden.

Der eindeutige Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung konnte in der vorliegenden Studie konsistent sowohl anhand symptombezogener Morbiditätsendpunkte als auch anhand der Endpunkten der Nutzendimension Lebensqualität nachgewiesen werden. Dabei wurde transparent und klar belegt, dass durch die Behandlung mit Givosiran die Rate an akuten Attacken in beträchtlichem Umfang reduziert werden kann. Einhergehend hiermit wurde eine beträchtliche Verbesserung der krankheitsbedingten Schmerzen, insbesondere intensiver Schmerzen, nachgewiesen. Diese positiven Behandlungseffekte von Givosiran führten nachweislich zum einen dazu, dass im Gegensatz zum Kontrollarm die Studienteilnehmer des Givosiran-Arms ihren globalen Zustand sowie ihre körperliche Funktionalität als eindeutig verbessert eingestuft haben. Zum anderen haben die doppelt-verblindeten Studienteilnehmer des Givosiran-Arms folglich ihre Lebensqualität, insbesondere ihre alltäglichen und sozialen Aktivitäten, als eindeutig verbessert empfunden. Somit waren die mit Givosiran therapierten Studienteilnehmer mit ihrer Behandlungssituation insgesamt deutlich zufriedener als jene im Kontrollarm und hatten letztlich bedeutend häufiger den Eindruck, durch die Behandlung wieder ein normales Leben führen zu können.

Gegenüber diesen eindeutigen, konsistenten sowie ineinander übergreifenden Vorteilen der verschiedenen Morbiditäts- und Lebensqualitätsaspekte ließ sich hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen kein klarer Nachteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Placebo-basierten Kontrollbehandlung identifizieren.

Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet in Kombination mit einem positiven Nebenwirkungsprofil lässt sich anhand der vergleichenden Daten der ENVISION-Studie bezüglich der ***Behandlung von AHP-Patienten***, insbesondere bei Berücksichtigung der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie der aktuellen Limitation therapeutischer Behandlungsoptionen, ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Givosiran*** ableiten.

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.

Das Anwendungsgebiet von Givosiran (Givlaari®) umfasst jugendliche (≥ 12 Jahre) und erwachsene Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie (AHP) [1].

Givosiran wurde am 29. August 2016 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gemäß der Anerkennung des OD-Status in der Europäischen Union (EU/3/16/1731) nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 anerkannt [5] und der OD-Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 03.02.2020 bestätigt [6].

Der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel mit OD-Status wie Givosiran gelten gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 durch die Zulassung als belegt.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Givosiran im zugelassenen Anwendungsgebiet wird die Zulassungsstudie ALN-AS1-003 (ENVISION) herangezogen.

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran zur Behandlung einer AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Patientenpopulation

In der Zulassungsstudie ENVISION konnten gemäß den Einschlusskriterien jugendliche (≥ 12 Jahre) und erwachsene AHP-Patienten eingeschlossen werden.

Intervention

Givosiran ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von jugendlichen (Alter ≥ 12 Jahre) und erwachsenen Patienten mit AHP indiziert [1]. Die Verabreichung der Intervention Givosiran erfolgte in der ENVISION-Studie fachinformationskonform einmal monatlich als subkutane Injektion [1]. Zusätzlich wurden die Studienteilnehmer individuell bezüglich des Auftretens krankheitsbezogener Symptome wie z. B. Schmerzen behandelt. Beim Auftreten von akuten Krankheitsattacken konnten die Studienteilnehmer im Rahmen dieser symptombezogenen Behandlungsmaßnahmen zudem mit Hämin behandelt werden. Ansonsten war eine prophylaktische Behandlung mit Hämin während der Studie untersagt.

Vergleichstherapie

Givosiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, sodass keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. Da der medizinische Zusatznutzen von Givosiran somit bereits durch seine Zulassung als belegt gilt und das Arzneimittel auf Grundlage der pivotalen Phase-III Zulassungsstudie ENVISION bewertet wird, stellt die Therapie im Vergleichsarm dieser Studie die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung des Arzneimittels dar.

Im Kontrollarm der ENVISION-Studie wurde den Studienteilnehmern einmal monatlich eine subkutane Injektion mit Placebo (Natriumchlorid) verabreicht. Analog zu den Studienteilnehmern im Interventionsarm konnten auch jene im Kontrollarm patientenindividuell symptombezogen und bei akuten Krankheitsattacken zusätzlich mit Hämin behandelt werden. Damit entspricht die Behandlung des Kontrollarms der aktuellen Behandlungssituation von AHP-Studienteilnehmern in Deutschland, da diese individuell symptombezogen behandelt werden und fachinformationskonform nicht prophylaktisch, sondern lediglich in Akutsituationen mit Hämin therapiert werden dürfen [7]. Im Rahmen eines Beratungsgespräches zu Givosiran hat der G-BA eine Leitlinienrecherche zur Behandlung der AHP-Patienten durchgeführt. Da diese keine allgemeingültigen Leitlinien zur Behandlung von AHP-Patienten identifizieren konnte, kam der G-BA letztlich ebenfalls zu dem Rückschluss, dass die Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet eine „*bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität*“ darstellt, die analog zum Kontrollarm der ENVISION-Studie auch die Verabreichung von Hämin im Akutfall umfasst [8].

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Givosiran erfolgt auf Basis der Ergebnisse studienteilnehmerrelevanter Endpunkte, die den Nutzenbewertungen *Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* zugeordnet werden können (siehe Abschnitt 4.2.2). Der Erhebungszeitraum der in der Zulassungsstudie ENVISION untersuchten Endpunkte umfasste dabei eine 6-monatige doppelt-verblindete Studienperiode sowie eine daran anschließende *Open-Label Extension* (OLE)-Periode mit einer maximalen Dauer von 29 Monaten.

- *Morbidität*
  - Auftreten akuter Krankheitsattacken
  - Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin
  - Veränderungen der krankheitsbedingten Schmerzen
  - Veränderungen der krankheitsbedingten Erschöpfung
  - Veränderungen der krankheitsbedingten Übelkeit
  - Verbrauch von Analgetika
  - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes
  - Veränderung der ALA- und PBG-Konzentration im Urin
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
  - Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität
  - Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive
  - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität
- *Nebenwirkungen*
  - Auftreten von UE jeglichen Grades
  - Auftreten von UE milden Grades
  - Auftreten von UE moderaten Grades
  - Auftreten von UE schweren Grades
  - Auftreten von SUE
  - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
  - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
  - Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben.

Studientypen

Die Bewertung des Zusatznutzens des Wirkstoffs Givosiran erfolgte auf Basis der randomisierten kontrollierte Phase III-Zulassungsstudie ENVISION. Diese umfasste neben einer Placebo-kontrollierten, 6 Monate andauernden doppel-blinden (DB)-Studienperiode eine daran anschließende OLE-Periode, in der alle Studienteilnehmer mit dem Wirkstoff Givosiran behandelt wurden. Die Patienten wurden dabei in zwei Dosisstärkegruppen unterteilt. Die OLE-Periode wird nach maximal 29 Monaten beendet. Anschließend erfolgt ein *Follow-up* von einem Monat.

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.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Jugendliche (≥ 12 Jahre) und erwachsene Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie (AHP)	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Eine Übereinstimmung mit der Fachinformation von Givosiran ist erforderlich [1]
Intervention	Behandlung mit Givosiran gemäß Zulassung	Keine Behandlung mit Givosiran	Zielintervention der Nutzenbewertung muss gegeben sein
Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Bei Arzneimitteln mit OD-Status gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt. Aufgrund dessen erfolgt die Nutzenbewertung ausschließlich im Vergleich zur Vergleichtstherapie der Zulassungsstudie ENVISION.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
			Diese stellt eine symptomorientierte supportive Behandlung dar. Bei akuten Krankheitsattacken ist eine Behandlung mit Hämin möglich.
Endpunkte[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: • *Mortalität* • *Morbidität* • *Gesundheits-bezogene Lebensqualität* • *Nebenwirkungen*	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Nutzendimensionen • *Mortalität* • *Morbidität* • *Gesundheits-bezogene Lebensqualität* • *Nebenwirkungen* herangezogen werden können	Auswahl der Nutzendimen-sionen nach AM-NutzenV [2]
Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Bei Givosiran handelt sich um ein Arzneimittel mit OD-Status, sodass die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie ENVISION basiert
Studiendauer	6-monatige, doppelt-verblindete Studienperiode + bis zu 29-monatige OLE-Phase	Kürzer als die vorgesehene Studiendauer	Die Studiendauer ergibt sich aus der Dauer der pivotalen Zulassungsstudie ENVISION
Publikations-typ[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report*, unsystematische Übersichtsarbeit)	Eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen ist erforderlich

a: Die ausführlichen Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* einschließlich der verwendeten Messinstrumente sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.
b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, können ebenfalls berücksichtigt werden.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT-Studien zu Givosiran erfolgte am 27.02.2020 über die Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken *MEDLINE®*, *EMBASE®* sowie in der *Cochrane-Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane). Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Die Suche nach relevanten RCT-Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung. Es wurden ausschließlich in deutscher oder englischer Sprache verfasste Publikationen berücksichtigt. Zum Ausschluss nicht kontrollierter, randomisierter Studien wurde für die Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® der in der VerfO empfohlene *Wong*-Filter eingesetzt [9]. Zur Einschränkung der Suche auf den Studientyp RCT wurde in der Datenbank MEDLINE zudem der *Cochrane*-Filter verwendet.

Die vollständige Dokumentation der Suchstrategien ist in Anhang 4-A zu finden

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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden.

Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation von relevanten abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT-Studien mit Givosiran wurden zum Zeitpunkt 07.02.2020 die Studienregister *clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform* (*ICTRP*) sowie das Registerplattform der WHO durchsucht. Ebenso wurden Suchen nach relevanten Treffern zu Givosiran in der AMIS-Datenbank und im *Clinical Data* Suchportal der EMA durchgeführt. Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln vollzogen und an das jeweilige Studienregister angepasst. Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Dossiervorlage und sind im Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche sind in Tabelle 4-8 dargestellt.

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[1].

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 Internetseite des G-BA erfolgte die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Givosiran unter Anwendung des Filters „Wirkstoff A-Z“ und der Einschränkung auf den Buchschaben „G“. Weitere Einschränkungen hinsichtlich des Therapiegebietes, OD-Status oder Verfahrensstand wurden nicht vorgenommen. Das Ergebnis der Suche auf der Internetseite des G-BA befindet sich in Tabelle 4-9.

[1] 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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Einschätzung zur Relevanz der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen sowie die in der Studienregistersuche identifizierten Studien erfolgte durch zwei unabhängige Personen. Bei abweichenden Einschätzungen wurde bei Bedarf zusätzlich eine dritte Person für die Bewertungsfindung konsultiert.

Die Selektion der bei der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- und *Abstract*-Ebene. Alle Publikationen, die in diesem Schritt bereits eindeutig als nicht relevant eingestuft werden konnten, wurden ausgeschlossen. Anschließend wurden alle verbliebenen Publikationen einer erneuten Relevanzprüfung nach Durchsicht der Volltexte unterzogen. Eine Auflistung aller als Volltext gesichteten Publikationen und der ausgeschlossenen Publikationen inklusive Ausschlussgrund ist in Anhang 4-C abgelegt.

Hinsichtlich der in den Studienregistern identifizierten RCT-Studien wurde die Beurteilung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Eine Dokumentation der dabei ausselektierten Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-D zu finden.

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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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.

Basierend auf dem OD-Status, der Givosiran zugesprochen wurde, gilt der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen des Arzneimittels durch dessen Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V bereits als belegt. Demnach ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise gemäß den Angaben in der VerfO des G-BA per se nicht notwendig Zur Vollständigkeit wurde dennoch eine Bewertung der Aussagekraft durchgeführt und die Ergebnisse in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

Gemäß den vom G-BA vorgegebenen Punkten wurden die Angaben zu den Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene geprüft und mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde anhand der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ENVISION erstellt. Ausführliche Informationen bezüglich des Studienziels, der Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und den Studienteilnehmern (Patientenfluss, Anzahl der Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) sind gemäß der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E des Dossiers dokumentiert [10]. Zudem findet sich eine detaillierte Beschreibung der Charakteristika der eingeschlossenen Studien, der Interventionen und der Studienpopulation in Tabelle 4-11, Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13. Die Studienergebnisse sind in Abschnitt 4.3 beschrieben.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

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.

Gegenstand der Bewertung ist die Zulassungsstudie ENVISION (ALN-AS1-003).

Patientencharakteristika

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika wurden dargestellt.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Zulassungsstudie ENVISION.

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße und Stratifizierung
Demographische Charakteristika der AHP-Studienteilnehmer	
Alter (Jahre) bei *Screening*	MW SD Min; Max
Altersgruppe (Jahre)	n (%) 12 – < 18 18 – 64 ≥ 65
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich

Patientencharakteristikum/Ausprägung	**Statistische Maße und Stratifizierung**
Körpergewicht (kg)	MW SD Min; Max
Body-Mass-Index (BMI; kg/m^2)	MW SD Min; Max
Abstammung	n (%) Kaukasisch Afroamerikanisch Asiatisch
Ethnizität	n (%) Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht bekannt
Region	n (%) Nordamerika[a] Europa Andere (Asien, Australien, Mexiko)
Krankheitsbezogene Charakteristika der AHP-Studienteilnehmer	
Jahre seit Diagnose	MW SD Min; Max
Alter bei der Diagnose (Jahre)	MW SD Min; Max
Vorherige Behandlung mit Hämin[b]	n (%) Ja Nein
Anzahl der akuten Attacken, die innerhalb von 6 Monaten vor *Screening* eine Hospitalisierung, eine Notfallversorgung oder eine häusliche Behandlung mit Hämin erforderten	Median Min; Max
Vorherige chronische Symptome in Abwesenheit von Attacken[c]	n (%) Ja Nein
Vorherige chronische Behandlung mit Opioiden in Abwesenheit von Attacken[d]	n (%) Ja Nein
Vorherige AAR[a,e]	n (%) Hoch Niedrig Median Min; Max

Patientencharakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße und Stratifizierung
Quelle: [3] a: Vereinigte Staaten von Amerika und Kanada. b: Dieses Merkmal wurde auch als Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung berücksichtigt. c: Als Vorliegen von chronischen Symptomen wurde gewertet, wenn die Studienteilnehmer vor Studienbeginn Porphyrie-Symptome aufwiesen, obwohl sie nicht täglich oder an den meisten Tagen eine akute Attacke hatten. d: Eine chronische Behandlung mit Opioiden war definiert als Porphyrie-bedingte Opioidverabreichung, auch wenn die Studienteilnehmer täglich oder an den meisten Tagen keine Attacken aufwiesen. e: Die vorherige AAR wurde basierend auf der Anzahl der Attacken, die innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung eine Hospitalisierung, eine Notfallversorgung oder eine häusliche Behandlung mit Hämin erforderten, berechnet. Bei Studienteilnehmern, die vor Studienbeginn eine prophylaktische Behandlung mit Hämin erhielten, wurde eine vorherige AAR ≥ 7 als „hoch“ und eine vorherige AAR < 7 als „niedrig“ gewertet. Bei Studienteilnehmern, die vor Studienbeginn keine prophylaktische Behandlung mit Hämin erhielten, wurde eine vorherige AAR ≥ 12 als „hoch“ und eine vorherige AAR < 12 als „niedrig“ eingestuft. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* herangezogen. Die hierzu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt.

Mortalität

Mortalität ist *per definitionem* patientenrelevant und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [2, 11]. Im Rahmen der ENVISION-Studie wurden Endpunkte zur Nutzendimension Mortalität nicht erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen.*

Morbidität

Als zu operationalisierende klinische Effektparameter zur Abbildung der Morbidität der AHP-Patienten werden für die Bewertung herangezogen:

- Auftreten akuter Krankheitsattacken
- Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin
- Veränderungen der krankheitsbedingten Schmerzen
- Veränderungen der krankheitsbedingten Erschöpfung
- Veränderungen der krankheitsbedingten Übelkeit
- Verbrauch von Analgetika
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes
- Veränderung der ALA- und PBG-Konzentration im Urin

Auftreten akuter Krankheitsattacken

Operationalisierung und Validität

Das Auftreten krankheitsbedingter akuter Attacken ist das maßgebliche Merkmal bei Patienten, die unter einer AHP leiden. Da akute Krankheitsattacken mehrere Tage andauern und dabei mit starken, schwer kontrollierbaren Symptomen wie kolikartigen Abdominalschmerzen, massiver Übelkeit sowie starker Erschöpfung einhergehen, sind die AHP-Patienten beim Auftreten dieser auf eine medizinische Versorgung zur Symptomlinderung angewiesen.

Daher ist eine AHP-Attacke als Ereignis definiert, bei dem alle der folgenden Kriterien erfüllt sind [3]:

- Eine akute Episode neuroviszeralen Schmerzes im Abdomen, Rücken, Brustraum, den Extremitäten und/oder den Gliedmaßen
- Ausschluss anderer medizinischer Gründe als eine Porphyrie-bedingte Attacke für diese akute Episode
- Notwendigkeit einer Behandlung dieser akuten Episode. Akute Therapiemaßnahmen umfassen Behandlungen mit intravenöser (i.v.) Dextrose, i.v. Hämin, Kohlenhydraten, Analgetika [Opioide und Nicht-Opioide] oder weiteren Medikamenten wie Antiemetika, die von der Dosisintensität oder der Häufigkeit der Applikationen klar über das Maß der täglichen Medikation zur Kontrolle der chronischen Symptome der AHP-Patienten hinausgehen.

Der Beginn einer AHP-Attacke ist dabei als akute und nachhaltige Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik außerhalb der alltäglich spürbaren Variabilität der chronischen AHP-Symptomatik charakterisiert [3]. Dabei können die AHP-Attacken der Patienten wie folgt unterteilt werden [3]:

- Porphyrie-Attacken, die eine Hospitalisierung der Patienten bedürfen
    - Die Patienten werden bezüglich ihrer AHP-Attacken im Krankenhaus behandelt. Eine Hospitalisierung ist definiert als die Einweisung in ein stationäres Umfeld oder eine medizinische Notfalleinrichtung für mehr als 24 Stunden.
- Porphyrie-Attacken, die eine dringende medizinische Untersuchung der Patienten bedürfen
    - Die Patienten müssen bezüglich ihrer AHP-Attacken dringend medizinisch untersucht werden. Diese medizinische Notfalluntersuchengen sind definiert als dringende, ungeplante Visiten in einer Arztpraxis, einem Infusionszentrum oder einer Notaufnahme, die nicht den zuvor genannten Kriterien einer Hospitalisierung entsprechen.

- Porphyrie-Attacken, bei denen die Patienten eine i.v.-Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedürfen
    - Die Patienten werden bezüglich ihrer AHP-Attacken im häuslichen Umfeld mit Hämin-Infusionen behandelt. „Im häuslichen Umfeld“ ist dabei definiert als jegliche Lokalisation, die nicht den zuvor genannten Kriterien der Hospitalisierung oder der dringenden medizinischen Untersuchung entsprechen.
- Porphyrie-Attacken, bei denen die Patienten keine i.v.-Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedürfen
    - Die Patienten werden bezüglich ihrer AHP-Attacken im häuslichen Umfeld nicht mit Hämin-Infusionen, sondern mit Kohlenhydraten oder Analgetika [Opioide oder Nicht-Opioide] behandelt, deren Dosis oder Frequenz über die tägliche Medikation zur Kontrolle der chronischen Krankheitssymptome hinausgeht.

Patientenrelevanz

Das Auftreten akuter Attacken ist das Hauptcharakteristikum der AHP, welches von den Patienten als ein „*Beginn von nicht kontrollierbaren Symptomen*“ beschrieben wird [12]. Diese Symptome betreffen insbesondere das zentrale, periphere und autonome Nervensystem [13, 14]. Gemäß der Wahrnehmung der AHP-Patienten ist eine krankheitsbedingte akute Attacke ein Ereignis, das für sie „*komplett unerträglich*“ ist und mit völlig unkontrollierbaren Symptomen einhergeht [12]. Die AHP-Patienten leiden während der Attacken unter massiven, kolikartigen Abdominalschmerzen, die regelhaft in den Rücken und Brustraum sowie in die unteren Gliedmaßen ausstrahlen [14-16]. Die Schmerzen während einer Attacke sind in der Regel diffus und ohne bestimmte Lokalisation sowie zumeist derart stark, dass die Patienten mit starken Opioiden behandelt werden müssen [16-18]. Die AHP-Patienten selbst beschreiben die Intensität der Schmerzen, als würden sie „*mit einem heißen Messer erstochen*“ werden [12]. Zudem berichten viele Patienten, dass sie durch die akuten Attacken unter starken Muskelschmerzen und Muskelschwäche, Taubheitsgefühl und mitunter sogar unter Paralyse leiden [19]. Letzteres kann potenziell auch zu Atemstillstand und letztlich zum Versterben der Patienten führen [13, 17, 20]. Weiter berichten die Patienten, dass sie unter unkontrollierbarer Übelkeit leiden [13, 16]. Daher müssen sich die AHP-Patienten während der Attacken regelhaft übergeben [12]. Die Beschwerden, denen die Patienten während der Attacke ausgesetzt sind, sind so intensiv, dass sie dadurch sehr erschöpft sind, sich schwach fühlen und zumeist längere Zeit benötigen, um sich hiervon zu erholen [12, 16].

Da die Symptome der Patienten während einer akuten AHP-bedingten Attacke derart intensiv sind, werden die Patienten bei Auftreten der Attacken regelhaft stationär behandelt, da oftmals nur im Krankenhaus eine optimierte Behandlung, welche die intensiven Leiden der Patienten lindern kann, gewährleistet ist [16, 17, 21]. In der prospektiven EXPLORE-Studie, bei der die Daten zur Krankheitshistorie von 112 AHP-Patienten mit wiederkehrenden Attacken ausgewertet wurden, konnte gezeigt werden, dass 69 % der akuten Attacken in einer Gesundheitseinrichtung, u. a. in der Notaufnahme, behandelt wurden [16].

Zusammenfassend leiden die AHP-Patienten massiv unter den Krankheitssymptomen, welche während der akuten Attacke in besonders intensiver Weise auftreten. Daher ist die Reduzierung der Attackenrate § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insofern als patientenrelevant zu betrachten, als dass dadurch das Auftreten intensivster Beschwerden der AHP-Patienten vermieden werden kann [22]. Im Rahmen eines Beratungsgespräches mit dem G-BA gab dieser an, dass das Auftreten akuter Attacken und die Vermeidung dieser per se als patientenrelevant zu betrachten sind [8].

Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin

Operationalisierung und Validität

In der ENVISION-Studie konnten die Studienteilnehmer beim Auftreten von akuten Krankheitsattacken durch die i.v.-Verabreichung von Hämin behandelt werden. Die Verabreichung der Hämin-Infusionen im Akutfall ist konform mit den Vorgaben der deutschen Fachinformation von Hämin [7]. Die Verabreichung von Hämin als Akutbehandlung erstreckt sich in der Regel über mehrere Tage (meist vier Tage) und findet oftmals im stationären Rahmen statt. Während der Behandlungsphase werden die ALA- und PBG-Konzentrationen im Urin engmaschig überwacht.

Aktuell ist die intravenöse Verabreichung von Hämin die Standardbehandlung beim Auftreten akuter AHP-bedingter Attacken und wird daher sowohl von deutschen [23-25] als auch von internationalen AHP-Experten angewendet und empfohlen [18, 26, 27].

Patientenrelevanz

Wie zuvor beschrieben ist die Therapie mit Hämin der aktuelle Standard bei der Akutbehandlung von AHP-Patienten in Deutschland. Das bedeutet allerdings auch, dass Hämin nur dann zum Einsatz kommt, wenn die Patienten bereits unter den intensiven Symptomen einer AHP-bedingten Attacke leiden. Führt der Einsatz alternativer Medikamente zur Reduktion und bestenfalls sogar zur vollständigen Vermeidung der Verabreichung von Hämin, so bedeutet dies folglich, dass die Patienten durch die Behandlung unter weniger massiv belastenden akuten Krankheitsattacken leiden. Von hoher Relevanz ist die Vermeidung von Hämin-Verabreichungen zudem, da die Behandlung mit verschiedensten Nebenwirkungen in Verbindung steht, weshalb eine häufige bzw. dauerhafte Therapie mit Hämin, beispielsweise zur präventiven (und somit nicht zulassungskonformen) Behandlung der AHP-Patienten, in Deutschland nicht angezeigt ist [7, 26]. Nebenwirkungen, die durch die Behandlung mit Hämin auftreten können, sind unter anderem chronische Leberentzündung sowie Fieber und Blutgerinnungsstörungen [28, 29]. Durch die i.v.-Verabreichung des Hämins kann zudem eine für den Patienten sehr schmerzhafte Venenentzündung entstehen [13, 29]. Ferner konnte gezeigt werden, dass sich seit der Verfügbarkeit von Hämin die Anzahl an Patienten mit wiederkehrenden Attacken mehr als vervierfacht hat [28]. In der EXPLORE-Studie haben 84 % der 112 untersuchten AHP-Patienten bezüglich der Linderung ihrer akuten Attacken eine Behandlung mit Hämin erhalten [16]. Dabei traten bei 59 % der Patienten Hämin-bedingte Nebenwirkungen auf [16].

Unter Berücksichtigung, dass die Reduzierung von Häm-Infusionen mit einer Verminderung von Krankheitsattacken mit intensivsten Beschwerden und zudem mit einer Vermeidung von therapiebedingten Nebenwirkungen einhergeht, ist die Veränderung der benötigten Hämin-Verabreichungen gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten.

Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen

Operationalisierung und Validität

Neben den Schmerzen, die während der akuten Krankheitsattacken in besonders intensiver Form auftreten, leiden die AHP-Patienten auch unter krankheitsbedingten chronischen Schmerzen. Die Veränderung der Schmerzen kann anhand der numerischen Bewertungsskala (*Numeric Rating Scale, NRS*) des *Bief Inventory Pain-Short Form* (BPI-SF) erhoben (Item 3) werden.

Der BPI-SF ist ein Instrument, mit dem die Patienten ihre Schmerzprogression beurteilen können. Der Fragebogen setzt sich aus 11 Items zusammen, durch welche die Schmerzintensität (sensorische Dimension), die schmerzbedingte Beeinträchtigung (reaktive Dimension) sowie die Schmerzentlastung, die Schmerzqualität und die Einschätzung der Schmerzursache beurteilt werden.

Die Intensität der Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden kann mit Hilfe des BPI-SF Item 3 zum stärksten Schmerz über eine NRS erhoben werden. Hierbei handelt es sich um eine 11-Punkte-Skala, mit der die Patienten selbst ihre stärksten Schmerzen (0 Punkte = keine Schmerzen; 10 Punkte = denkbar stärkster Schmerz), die innerhalb der letzten 24 Stunden aufgetreten sind, beurteilen können [3]. Dabei sind Schmerzen, die anhand der 11-Punkte-NRS mit mindestens 7 Punkten bewertet werden, als starke bzw. sehr starke und somit intensive Schmerzen zu betrachten [18, 30-32]. Das Messinstrument wurde zuvor zur Bewertung der täglichen Schmerzintensität vom G-BA und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in verschiedensten Nutzenbewertung als ausreichend valide betrachtet [33-36]. Auch im Beratungsgespräch zu Givosiran gab der G-BA an, das Messinstrument zur Erhebung der Schmerzen als geeignet zu betrachten [8].
Die Bewertung der Intensität der Schmerzen, die in den letzten 24 Stunden aufgetreten sind, wird täglich mittels eines elektronischen Tagebuches dokumentiert, sodass die Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen über einen längeren Zeitraum detailliert beobachtet und festgehalten werden kann.

Patientenrelevanz

Das Hauptsymptom der AHP, insbesondere während akuter Attacken, sind intensive Schmerzen, die bei nahezu allen Patienten auftreten [14-16, 37]. In der prospektiven EXPLORE-Studie gaben 99 % der AHP-Patienten an, unter der Attacke an starken Schmerzen zu leiden [16]. In einer Publikation von Simon *et al.* berichten die AHP-Patienten detailliert über ihre Empfindungen während akuter Schmerzen. Die Patienten beschreiben diese als „*qualvoll*“, „*unerträglich*“, „*wie Messerstiche*“ und „*brennend wie Feuer*“ [12].

Zur Intensität der akuten Schmerzen geben die Patienten an, dass es sich aus ihrer Sicht um den „*absolut schlimmsten Schmerz in der Welt*“ handelt, der noch stärker als Geburtsschmerz und insgesamt nicht kompatibel mit dem normalen Alltag sei [12]. Ferner würden die Patienten trotz einer Behandlung mit verschiedensten Analgetika, wie z. B. hochdosierten Opioiden, nahezu keine Linderung erfahren [12, 14]. Zudem kann die falsche Schmerzbehandlung, beispielsweise durch den Einsatz von porphyrinogenen Medikamenten, sogar noch verstärkt werden [38, 39]. Starke Schmerzen treten bei den Patienten jedoch nicht nur während akuter Krankheitsattacken, sondern auch als chronische Beschwerden auf [12, 40]. Rund zweidrittel der AHP-Patienten der EXPLORE-Studie gab an, unter chronischen Symptomen zu leiden, und etwa die Hälfte der Patienten leidet täglich unter chronischen Symptomen [16]. Dabei stellen Schmerzen das häufigste chronische Symptom dar, unter dem nahezu alle AHP-Patienten mit chronischen Beschwerden leiden [16]. Die permanenten chronischen Schmerzen sind dabei eine erhebliche Belastung für die Patienten bei der Bewältigung ihres Alltags [12, 40]. Insgesamt ist daher die Verbesserung der krankheitsbedingten Schmerzen als AHP-bedingtes Symptom, auch im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV, als patientenrelevant zu betrachten [22]. Der G-BA erachtet die Veränderung der Schmerzen im Anwendungsgebiet AHP ebenfalls als patientenrelevant [8].

Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung

Operationalisierung und Validität

Die krankheitsbedingte Erschöpfung kann anhand des Messinstrumentes *Brief Fatigue Inventory-Short Form* (BFI-SF) erhoben und bewertet werden. Der BFI-SF ist ein Fragebogen, der aus 9 Items besteht, anhand derer die Patienten selbst ihre Ausprägung der krankheitsbedingten Erschöpfung und die daraus resultierende Einschränkungen bewerten können. Die Intensität der Erschöpfung innerhalb der letzten 24 Stunden wird dabei mit Hilfe des BFI-SF Item 3 zur stärksten Erschöpfung/Fatigue über eine 11-Punkte-NRS abgeleitet. Dabei bewerten die Patienten ihre stärkste Erschöpfung, die innerhalb der letzten 24-Stunden aufgetreten ist, anhand einer 11-Punkte-Skala (0 Punkte = keine Erschöpfung; 10 Punkte = denkbar stärkste Erschöpfung). Dabei sind Erschöpfungszustände, die anhand der 11-Punkte-NRS mit mindestens 7 Punkten bewertet werden, als starke bzw. intensive Schmerzen zu bewerten [41]. Die Verwendung der 11-Punkte-NRS des BFI-SF zur Erhebung und Bewertung der Intensität krankheitsbedingter Erschöpfung wurde vom G-BA und IQWiG in vorherigen Nutzenbewertungen als valide eingeschätzt [36, 42]. Im Rahmen eines Beratungsgespräches zu Givosiran bestätigte der G-BA die Eignung des Messinstrumentes zur Erhebung der Erschöpfung [8]. Die Bewertung der krankheitsbedingten Erschöpfung innerhalb der letzten 24 Stunden erfolgt täglich und wird mittels eines elektronischen Tagebuches dokumentiert, sodass deren Veränderung engmaschig beobachtet wird.

Patientenrelevanz

Da die belastenden körperlichen Beschwerden massiv kräftezehrend sind, erleben die Patienten folglich eine starke krankheitsbedingte Erschöpfung [15, 40, 43]. Insbesondere die intensiven körperlichen Belastungen, welche bei akuten Krankheitsattacken auftreten, führen zu extremen Erschöpfungszustanden, die oftmals Tage bis Wochen anhalten [12, 15].

Die AHP-Patienten sind sowohl nach den Attacken als auch durch die chronischen Beschwerden müde und geschwächt [16]. Krankheitsbedingte Schlafstörungen welche diese Beschwerden verstärken den Erschöpfungszustand der AHP-Patienten zusätzlich [16]. Daher ist die Bewältigung des normalen Alltages ist für die Patienten belastend, sodass diese u. a. ausreichend Auszeit benötigen [12]. So berichten einige AHP-Patienten, dass sie schon morgens müde sind und sich im Laufe des Tages mitunter mehrfach Schlafen legen müssen, um sich auszuruhen [12]. Daher leiden die Patienten insgesamt nicht nur unter akuten, sondern auch unter chronischen Erschöpfungszuständen, die ihre Arbeitskapazität, ihren Alltag und damit ihre gesamte Lebensqualität massiv beeinträchtigen [12, 43, 44]. In einer Befragung zu den meist beeinträchtigenden Symptomen der Erkrankung gaben deutschen AHP-Patienten an, dass die größten Einbußen ihrer Lebensqualität auf andauernde Erschöpfung zurückzuführen sein [45]. Da die krankheitsbedingte Erschöpfung demnach viele Bereiche des Lebens der AHP-Patienten durchdringt und beeinflusst, ist die Verbesserung dieser, auch in Hinblick auf § 2 Satz 3 AM-NutzenV, als patientenrelevant zu betrachten. Auch der G-BA betrachtet die Veränderung der Übelkeit im Anwendungsgebiet AHP als patientenrelevant [8].

Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit

Operationalisierung und Validität

Neben den zuvor genannten Symptomen leiden die AHP-Patienten auch unter chronischer und mitunter extremer Übelkeit. Die Intensität der Übelkeit, welche die Patienten innerhalb der letzten 24 Stunden erfahren haben, kann ebenfalls von den Patienten selbst anhand einer 11-Punkte-NRS dokumentiert und beurteilt werden. Analog zu den als valide betrachteten 11-Punkte-NRS zur Erhebung der AHP-bedingten Schmerz- und Erschöpfungssymptomen implizieren auch bei diesem Messinstrument 0 Punkte, dass die Patienten keine Übelkeit aufweisen, und 10 Punkte, dass die Patienten unter einer denkbar stärksten Übelkeit leiden. Die vom Patienten selbst bewertete Intensität der Übelkeit innerhalb der letzten 24 Stunden wird täglich berichtet und anhand eines elektronischen Tagebuches festgehalten, sodass der langfristige Verlauf der krankheitsbedingten Übelkeit genauer bewertet werden kann. Analog zur Bewertung der Schmerzen und Erschöpfung sind Werte von mindestens 7 Punkten als starke bzw. intensive Übelkeit zu werten. Im Rahmen eines Beratungsgespräches zu Givosiran mit dem G-BA schlussfolgerte dieser, dass die Erhebung der krankheitsbedingten Übelkeit mittels einer NRS eine geeignete Methode darstellen kann [8].

Patientenrelevanz

Die krankheitsbedingte Übelkeit ist ebenfalls ein Symptom der AHP, unter dem viele der betroffenen Patienten leiden [12, 15, 40, 44]. Dabei berichten viele Patienten von chronischer Übelkeit, die sich jedoch bei akuten Krankheitsattacken besonders massiv manifestiert [12]. Die Patienten geben an, insbesondere morgens nach dem Aufstehen unter intensiver Übelkeit zu leiden, die sie *„förmlich ausschaltet“* und die sie vereinzelnd sogar als *„unkontrollierbar“* beschreiben [12]. Diese krankheitsbedingte Übelkeit geht oft mit starkem Erbrechen der Patienten einher, sodass diese letztlich Probleme mit der Nahrungsaufnahme entwickeln können [12]. Dies trägt wiederum zur extremen Erschöpfung der AHP-Patienten bei.

Daher ist eine Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit als eines der maßgeblichen Symptome der AHP gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu werten [22]. Die Einschätzung eines Patienten zu seiner Übelkeit wird auch vom G-BA als patientenrelevant angesehen [8].

Verbrauch von Analgetika

Operationalisierung und Validität

Aufgrund der krankheitsbedingten Schmerzen werden die AHP-Patienten symptomorientiert mit Analgetika behandelt. Diese umfassen sowohl Opioide als auch Nicht-Opioide wie nicht-steroidale Analgetika. Die Verwendung von Analgetika, sowohl zur Behandlung von chronischen Schmerzen als insbesondere auch zur Behandlung von intensivsten Schmerzen während einer akuten Attacke, wird sowohl von nationalen als auch von internationalen Experten auf den Gebiet der AHP empfohlen, da die Linderung der Schmerzen bei der Behandlung der Patienten höchste Priorität hat [18, 26, 38, 46].

Zu beachten bei der Behandlung von AHP-Patienten mit Schmerzmitteln ist, dass diese nicht porphyrinogen sind und daher die Schmerzen verstärken [23, 38, 39, 47]. Daher wird bei Auftreten von extremen Schmerzen unter der Attacke beispielsweise die Verwendung von Opioiden empfohlen, da diese keine porphyrinogene Wirkung aufweisen [23, 38]. Zu den Opioiden, die bei der Schmerzbehandlung der AHP-Patienten Verwendung finden, zählen u. a. Morphin, Diamorphin, Pethidin, Oxycodon, Tramadol und Fentanyl [18]. Bei milderen Schmerzen können nicht-Opioide antiinflammatorische Arzneimittel wie Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Gabapentin eingesetzt werden [18, 21, 23, 38].

Patientenrelevanz

Krankheitsbedingte starke Schmerzen sind das Hauptsymptom der AHP-Erkrankung, unter denen die Patienten besonders stark während der akuten Attacken, aber auch zwischen den Attacken in Form von chronischen Schmerzen leiden [12, 40, 44]. Generell soll das Auftreten von Schmerzen bei den AHP-Patienten vermieden werden, da der Stress, der unter dem Aushalten der Schmerzen entsteht, die ALAS1-Aktivität erhöht und somit die Symptome sogar verstärken kann [38]. Die Behandlung der Schmerzen hat beim Management der AHP höchste Priorität und erfolgt bei den Patienten regelhaft über die Gabe von Schmerzmitteln [12, 21, 26, 38, 40]. Wichtig bei der Schmerztherapie der AHP-Patienten ist dabei die Vermeidung von porphyrinogenen Medikamenten, da diese die Symptome sogar noch verstärken [38, 39]. Medikamente mit porphyrinogener Wirkung sind beispielsweise Barbiturate oder Ketamin [39, 43]. Alternative nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Schmerzlinderung, wie beispielsweise Akkupunktur oder Massagen, können die Schmerzen nur kurzfristig verbessern und akute Schmerzen, die während einer Krankheitsattacke entstehen, nicht aufhalten [40]. Unter der Attacke sind die Schmerzen der AHP-Patienten so intensiv, dass diese mit Opioiden behandelt werden müssen [38]. In einer Studie von Naik *et al*, bei der AHP-Patienten mit wiederkehrenden Attacken zu ihrer Erkrankung befragt wurden, waren alle Befragten zuvor schon einmal mit Opioiden behandelt worden [40].

Auch in einer anderen Studie mit insgesamt 108 AHP-Patienten wird deutlich, dass diese regelmäßig mit Opioiden behandelt werden [44]. Dabei erhalten die Patienten Opioide nicht nur zur Linderung intensiver Schmerzen während akuter Attacken, sondern auch zwischen den Attacken zum Schmerzmanagement krankheitsbedingter chronischer Schmerzen [12, 40]. So berichten einige Patienten von konstant vorhandenen Schmerzen, die auch zwischen den Attacken andauern und wenn überhaupt möglich nur durch die Anwendung einer Schmerzbehandlung gelindert werden können [12]. Daher beschreiben viele Patienten, dass sie von der Behandlung mit Analgetika abhängig sind, da sie ohne diese kein Leben ohne starke Schmerzen führen können [12, 40]. Die Abhängigkeit von Medikamenten zur Schmerzlinderung ist kritisch, da der Gebrauch von Analgetika sowohl zu Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten führen kann, welche die Patienten neben der Krankheitssymptomatik zusätzlich belasten können. Hierbei ist insbesondere die Abhängigkeit der AHP-Patienten von Opioide als bedenklich zu bewerten, da diese Medikamente nicht nur ein sehr hohes Suchtpotenzial haben, sondern durch die Wirkung die Patienten stark sedieren und somit deren generellen Zustand stark dämpfen [26]. In der Studie von Naik *et al*. berichteten rund 20 % der Patienten, mit einer Opioidabhängigkeit zu kämpfen [40]. Diese Medikamentenabhängigkeit wirkt sich letztlich nicht nur körperlich, z. B. in Form von Entzugserscheinungen, sondern auch psychisch auf die Patienten aus. So fürchten viele AHP-Patienten, die krankheitsbedingt auf die Einnahme von Schmerzmitteln angewiesen sind, eine gesellschaftliche Stigmatisierung, die neben den Schmerzen, die sie ertragen müssen, zur sozialen Isolation führt [12]. Mehr als die Hälfte der von Naik *et al*. befragten Patienten gab an, dass ihnen die Behandlung mit Opioiden aufgrund der Nebenwirkungen und der gesellschaftlichen Bedenken unangenehm ist [40].

Da die häufige Verwendung von Analgetika wie Opioiden mit körperlichen und psychischen Nebenwirkungen einhergeht, ist ein reduzierter Verbrauch von Analgetika bei der Behandlung von AHP-Patienten gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu werten [22].

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes

Operationalisierung und Validität

Die krankheitsbedingten Symptome der AHP-Patienten beeinflussen den allgemeinen Gesundheitszustand, weshalb dessen Veränderung unter der Behandlung weitreichend untersucht wird. Dabei kann der allgemeine Gesundheitszustand mithilfe der visuellen Analogskala (VAS) des selbstberichtenden Fragebogens EQ-5D beurteilt werden. Die EQ-5D VAS ist eine vertikale 20 cm-Skala, die einen Wertebereich von 0 Punkten (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (denkbar bester Gesundheitszustand) umfasst. Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um ein weit verbreitetes, krankheitsübergreifendes und valides Messinstrument zur patientenberichteten Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes und wurde für die deutsche Bevölkerung hinreichend validiert [48]. Zudem wurde die EQ-5D VAS in der Indikation AHP bereits mehrfach verwendet, um den im Vergleich zu gesunden Menschen stark beeinträchtigten Gesundheitszustand von AHP-Patienten zu untersuchen und zu bewerten [49, 50].

Die Validität der EQ-5D VAS wurde zuvor bei zahlreichen Nutzenbewertungen von Arzneimitteln verschiedenster Anwendungsgebiete, wie z. B. bei Erkrankungen des Nervensystems, des Muskel-Skelett-Systems sowie bei Herz-Kreislauf-, Stoffwechselerkrankungen und onkologischen Erkrankungen, vom G-BA und IQWiG bestätigt [51-55].

Patientenrelevanz

Der allgemeine Gesundheitszustand der AHP-Patienten wird erheblich durch die belastende, krankheitsbedingte Symptomatik der Erkrankung beeinflusst. In vorherigen Studien konnte anhand von Ergebnissen der EQ-5D VAS klar belegt werden, dass der Gesundheitszustand von AHP-Patienten im Vergleich zu jenem von gesunden Menschen stark beeinträchtigt ist [49, 50]. So betrug in der Studie von Jiménez-Monreal *et al*. (2015) der Unterschied der EQ-5D VAS-Werte von Patienten mit AHP (EQ-5D VAS: 61,6 Punkte) im Vergleich zu gesunden Menschen (EQ-5D VAS: 76,6 Punkte) 15 Punkte und war demnach signifikant schlechter (p-Wert <0,01) [50]. Dadurch wird klar, dass sich die Symptomatik der AHP deutlich auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten auswirkt. Eine von den Patienten selbst berichtete Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch die Behandlung der AHP geht daher mit einer Reduzierung der belastenden Krankheitssymptome einher. Eine Reduzierung der Symptomatik und somit die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant [22].

Veränderung der ALA- und PBG-Konzentration im Urin

Operationalisierung und Validität

Durch die gestörte Häm-Synthese weisen AHP-Patienten hohe Konzentrationen der Häm-Intermediate ALA und PBG im Urin auf. Eine mehr als 4-fache Erhöhung von ALA (normale Konzentration bei gesunden Patienten: < 6,3 mmol pro mol Kreatinin bzw. < 4,5 mg/L) und 5-fache PBG-Erhöhung (normale Konzentration bei gesunden Patienten: < 1,4 mmol pro mol Kreatinin bzw. < 2,5 mg/L) dient daher als Kriterium bei der Diagnostik einer AHP [13, 25, 38]. Die Erhöhung von ALA und PBG im Urin ist unter den AHP-Experten das diagnostische Hauptkriterium der AHP, weshalb die genaue Untersuchung der Konzentration dieser Intermediate im Urin zur Beobachtung des Krankheitsverlaufes höchst relevant ist [21, 25, 26, 38, 43, 46, 56]. Da besonders während akuter AHP-Attacken die Konzentrationen beider Metabolite, insbesondere jene von PBG, stark erhöht sind, wird deren Konzentration während der Behandlung der Attacken bestimmt und überwacht [56, 57]. Biochemisches Kriterium einer AHP-Attacke ist dabei eine mindestens fünffache Erhöhung der PBG-Konzentration im Urin [18, 27]. Die Konzentration der Intermediate wird quantitativ bestimmt. Die Bestimmung der Intermediate kann beispielsweise chromatographisch-spektrometrisch über Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung erfolgen [58, 59]. Für die Konzentrationsbestimmungen werden frische Urinproben (10 – 20 mL) gesammelt, die lichtgeschützt verwahrt werden [27]. Die quantitative Bestimmung der Häm-Intermediate dauert in der Regel zwischen vier bis zehn Tagen [13].

Patientenrelevanz

Patienten, die von einer AHP-betroffen sind, leiden unter krankheitsbedingten Symptomen wie beispielsweise Schmerzen, welche sowohl chronisch als auch in besonders intensiver Form als akute Schmerzen während einer Krankheitsattacke auftreten. Die aktuelle Evidenzlage impliziert, dass die Akkumulation der Häm-Intermediate ALA und PBG neurotoxische Wirkung hat und der Grund für die neuroviszeralen Symptome der Patienten mit AHP ist [56, 60, 61]. Dies konnte insbesondere anhand von biochemischen und pathologischen Untersuchungen einer explantierten Leber eines AHP-Patienten, der zuvor eine orthotopen Lebertransplantation (OLT) unterzogen worden war, gezeigt werden [61]. Nach OLT lagen die zuvor stark erhöhten Konzentrationen von ALT und PBG im Normalbereich, so dass die zuvor regelmäßig aufgetretenen AHP-Attacken unverzüglich stoppten [61]. Patienten, deren ALA-Konzentration chronisch erhöht ist, weisen daher im Vergleich zu Menschen mit normalen Werten eine Prädisposition bezüglich häufiger akuter Attacken auf [56]. Insbesondere während der akuten Attacken sind die ALA- und PBG-Konzentrationen im Urin dann um ein Vielfaches der Normalkonzentration erhöht. Im Vergleich zu gesunden Menschen kann während einer akuten Krankheitsattacke die Konzentrationen von PBG im Urin bei AHP-Patienten mehr als 50-fach (von < 2 mg/L auf über 110 mg/L) erhöht sein [13, 57]. Da hohe Konzentrationen an ALA und PBG die chronische als auch akute Symptomatik der AHP-Erkrankung bedingen, ist eine Reduktion der ALA- und PBG-Konzentration im Urin als Ursache für die Beschwerden als patientenrelevant zu betrachten.

Lebensqualität

Als zu operationalisierende klinische Effektparameter zur Abbildung der Lebensqualität der AHP-Patienten werden für die Bewertung herangezogen:

- Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität
- Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive
- Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität

Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität

Operationalisierung und Validität

Die AHP geht mit beeinträchtigenden Symptomen einher, welche die Patienten sowohl körperlich einschränken als auch mental belasten. Den Einfluss der krankheitsbedingten Symptome auf den körperlichen und mentalen Zustand der AHP-Patienten kann anhand des *Short Form-12* (SF-12) Version 2 Fragebogens erhoben und bewertet werden. Der SF-12 ist ein generischer und gesundheitsbezogener Fragebogen mit insgesamt 12 Fragen zur Erfassung von Symptomen, der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität [3]. Der SF-12 besteht aus zwei Subskalen und lässt sich in zwei Domänen zur physischen und zur mentalen Gesundheit unterteilen.

Die physische Domäne besteht aus den Items

- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Item)
- Physische Funktionsfähigkeit (2 Items)
- Physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Items)
- Körperliche Schmerzen (1 Item)
- Vitalität (1 Items)

Die mentale Domäne besteht aus den Items

- Mentale Gesundheit (2 Items)
- Emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (1 Item)

Die Ergebnisse der SF-12 können anhand der Summenwerte der beiden Domänen, die als *Physical Component Summary* (PCS) und der *Mental Component Summary* (MCS) bezeichnet werden, ausgewertet werden. Die PCS als auch die MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand des Patienten impliziert.

Der SF-12 ist die Kurzversion des Ursprungsfragebogens SF-36, mit dem die Patienten analog zum SF-12 insgesamt 36 Fragen beantworten können, über deren Antworten die PCS und die MCS des SF-36 ermittelt werden [62]. Die Entwicklung des SF-12 auf Basis des SF-36 beruht auf einem Regressionsanalyseverfahren, anhand dessen die 12 Items des Ursprungsfragebogens ausgewählt wurden [62]. Die zwölf Fragen vom SF-12 sind dabei unverändert zu jenen, die auch unter den 36 Fragen beim SF-36 zu beantworten sind [62]. Damit stellt der SF-12 eine Kurzform des SF-36 dar, dessen Implementierung in der klinischen Forschung und der Patientenversorgung eine praktische Alternative darstellen soll, da die Patienten im Vergleich zum SF-36 weniger als drei Minuten benötigen würden, um die Fragen des SF-12 zu beantworten [62-64].

In vorherigen Korrelationsstudien zu rheumatoiden Erkrankungen, die ähnlich wie die AHP zu chronischen Beschwerden führt, konnte gezeigt werden, dass die Werte der PCS des SF-12 um den Wert 0,95 mit jenen des SF-36 korrelieren [65]. Auch in weiteren Anwendungsgebieten konnte die hohe Korrelation der Komponenten des SF-12 mit jenen des SF-36 nachgewiesen werden [66, 67]. Zudem weisen die Daten aus einer Cross-Validierungsstudie mit Studienteilnehmern aus neun europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, klar darauf hin, dass die Ergebnisse des SF-12 mit jenen des SF-36 stark korrelieren [64]. In einer vorherigen Nutzenbewertung hat der G-BA den SF-12 als „*hinreichend reliabel und valide*“ eingeschätzt [68]. Diese Einschätzung vertrat der G-BA auch beim Beratungsgespräch zu Givosiran, welches im Vorfeld der Nutzenbewertung stattgefunden hat [8].

Patientenrelevanz

Patienten mit AHP sind durch ihre Erkrankung oftmals stark körperlich beeinträchtigt, was sich wiederum wesentlich auf ihre Lebensqualität auswirkt [40, 69]. Im Vergleich zu gesunden Menschen bewerten AHP-Patienten ihre körperliche Funktionalität deutlich schlechter [49]. Im Vergleich zu gesunden Menschen berichten mehr AHP-Patienten, Probleme mit ihrer Mobilität zu haben [50]. In einer Studie von Yang *et al.* (2018) wurden die Auswirkungen der AHP bei 60 chinesischen Patienten untersucht. Dabei haben die Patienten die Auswirkungen der Erkrankung auf ihre Funktionalität mittels des SF-36 selbst berichtet und bewertet. Anhand der SF-36 Ergebnisse wurde deutlich, dass die AHP-Patienten ihre körperliche Funktionalität im Vergleich zu gesunden Menschen deutlich schlechter einschätzen [70]. Auch zwischen den AHP-Patienten wurden relevante Unterschiede deutlich: jene Patienten, bei denen akute Krankheitsattacken sporadisch auftreten und die im letzten Jahr vor Studieneinschluss keine Attacken hatten, wiesen anhand der PCS des SF-36 eine signifikant bessere körperliche Funktionalität auf als jene AHP-Patienten, die regelmäßig unter wiederkehrenden Attacken litten [69]. Daher führen insbesondere häufige Krankheitsattacken zu einer nachhaltigen körperlichen Beeinträchtigung der AHP-Patienten, weshalb eine Verringerung der Attacken zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionalität und somit der Lebensqualität der Patienten beitragen kann [70].

Die Manifestationen der Erkrankung, insbesondere die krankheitsbedingten Schmerzen, führen zudem zu mentalen Symptomen der AHP-Patienten [12, 40, 50]. So leiden Patienten mit AHP häufiger unter Depressionen, posttraumatischen Belastungsstörrungen und Angstzuständen als gesunde Menschen [49, 50, 69, 71]. Dennoch konnte in der Studie von Yang *et al*. kein signifikanter Unterschied in der MCS bei AHP-Patienten im Vergleich zu gesunden Patienten gezeigt werden [69].

Eine behandlungsbedingte Verbesserung der Lebensqualität, die aus der Verbesserung der körperlichen, aber auch mentale Funktionalität der AHP-Patienten resultiert, ist demnach gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [22].

Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive

Operationalisierung und Validität

Die Auswirkung einer Behandlung auf den globalen Zustand der Patienten kann anhand des *Patient Global Impression of Change* (PGIC) bewertet werden. Dieser ist ein Messinstrument, das aus einer Frage besteht und mit dem der Patient die Veränderung seines globalen Zustandes im Vergleich zu einem bestimmten Referenzzeitpunkt, der normalerweise der Zeitpunkt des Studienbeginns ist, bewerten soll [72]. Die Einschätzung des globalen Zustandes erfolgt dabei über eine 7-Punkte-Skala, bei der ein Punkt einen sehr viel besseren, vier Punkte einen unveränderten und sieben Punkte einen sehr viel schlechteren globalen Zustand implizieren [72]:

- 1 Punkt: sehr starke Verbesserung
- 2 Punkte: starke Verbesserung
- 3 Punkte: geringfügige Verbesserung
- 4 Punkte: keine Veränderung
- 5 Punkte: geringfügige Verschlechterung
- 6 Punkte: starke Verschlechterung
- 7 Punkte: sehr starke Verschlechterung

Der PGIC ist ein Instrument, dass bereits vielfach zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln verwendet wurde [73-75]. Der G-BA stuft den PGIC „*grundsätzlich als geeignet*“ ein, um den Behandlungseffekt eines Arzneimittels auf den globalen Zustand des Patienten zu bewerten [73].

Patientenrelevanz

Der globale Zustand der AHP-Patienten wird maßgeblich durch die krankheitsbedingte Symptomatik und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen beeinflusst. Da die AHP-Patienten die symptombezogene Veränderung ihres globalen Zustandes selbst anhand des PGIC beurteilen können, spiegelt die Erfassung direkt die Relevanz des Endpunktes aus Sicht der Patienten wider. Die Verbesserung des globalen Zustandes der Patienten ist daher gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [22].

Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität

Operationalisierung und Validität

Die Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität der AHP-Patienten kann anhand des *Porphyria Patient Experience Questionnaire* (PPEQ) bewertet werden. Mit dem PPEQ, einem von Alnylam entwickelten Messinstrument, können die AHP-Patienten anhand von acht Fragen den Einfluss der Behandlung auf verschiedene Aktivitäten (Frage 1-5) sowie ihre Erfahrung mit der Behandlung (Frage 6-8) selbst berichten.

Bezüglich des Einflusses der Porphyrie-Behandlung werden die Patienten gefragt, in wie fern sich folgende Aspekte seit Studienbeginn verändert haben:

1. Fähigkeit zum Reisen (> 1 Tag) für die Arbeit oder Freizeit
2. Teilnahme an sozialen Aktivitäten wie Freunde besuchen
3. Planung von Terminen in der Zukunft wie arbeitsbedingte Treffen oder Treffen mit Freunden
4. Ausübung von Haushaltsaktivitäten wie Essen, Kochen oder Putzen
5. Ausübung von moderaten sportlichen Aktivitäten wie mindestens 20 minutiges Gehen

Auf diese fünf Fragen können die Patienten mit „*viel besser*“, „*geringfügig besser*“, „*keine Veränderung*“, „*geringfügig schlechter*“, „*viel schlechter*“ und „*nicht anwendbar*“ (*not applicable*) antworten.

Bezüglich der Erfahrung bei der Behandlung der AHP werden die Patienten in Frage 6 und 7 gefragt, in wie fern sich die aktuelle Behandlung von der vorherigen Behandlung der AHP bezüglich der folgenden Aspekte unterscheidet:

6. Zufriedenheit mit der aktuellen Porphyrie-Behandlung
7. Die Gesamtzufriedenheit mit der Porphyrie-Behandlung

Auf diese beiden Fragen können die Patienten mit „*viel besser*“, „*geringfügig besser*“, „*keine Veränderung*“, „*geringfügig schlechter*“ und „*viel schlechter*“ antworten.

Zuletzt werden die Patienten gefragt,

8. wie oft sie in den letzten vier Wochen den Eindruck hatten, dass die Studienbehandlung ihnen eine Rückkehr in ein normales Leben ermöglicht.

Hierbei können die Patienten mit „*immer*“, „*meistens*“, „*manchmal*“, „*kaum*“ und „*niemals*“ antworten.

Patientenrelevanz

Die Verwendung des PPEQ zielt darauf ab, die Einschränkungen im Alltag sowie die Zufriedenheit mit der Behandlungssituation der Perspektive der AHP-Patienten näher zu charakterisieren, um somit die Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten beurteilen zu können. In den Studien von Naik *et al.* (2016) und Simon *et al.* (2018) wurden ebenfalls AHP-Patienten zu ihren Einschränkungen im Alltag und zu ihrer Zufriedenheit mit ihrer aktuellen Behandlungssituation befragt [12, 40]. In einer Kohortenstudie von Bronisch *et al*. (2019) wurden AHP-Patienten eines deutschen Therapiezentrums gebeten, die krankheitsbedingte Einschränkung ihrer Lebensqualität auf einer 11-Punkte-NRS von 0 Punkten (keine Einschränkung) bis 10 Punkte (maximale Einschränkung) zu bewertet [45]. Im Durchschnitt bewerteten die deutschen AHP-Patienten die Einschnitte ihrer Lebensqualität mit 5 Punkten (Spanne: 0 bis 8 Punkte) [45]. Bis auf einen AHP-Patienten gaben dabei alle der befragten deutschen Patienten an, zumindest leichte krankheitsbedingte Einschränkungen aufgrund ihrer Erkrankung zu erleben [45]. Auch in weiteren Studien wurden die AHP-Patienten bezüglich ihrer Einschränkungen in der Lebensqualität untersucht [49, 50, 69]. Dabei zeigte schon der Aspekt, dass die Mehrheit der Patienten angibt, immer oder sehr häufig an die AHP zu denken und die Erkrankung nie vergessen kann, dass das Alltagsleben der AHP-Patienten stark von ihrer Erkrankung bestimmt wird [40, 49].

Mit den ersten Fragen des PPEQ bewerten die Patienten zunächst ihre Fähigkeit, alltägliche und soziale Aktivitäten wie reisen, Freunde treffen oder Termine planen, durchführen zu können. In vorherigen Befragungen berichteten AHP-Patienten, dass sie aufgrund ihrer Erkrankung keine weiten Wegstrecken in Kauf nehmen wollen, somit weder beruflich noch privat reisen können und daher nicht in der Lage sind, an wichtigen sozialen Ereignissen wie Hochzeiten teilzunehmen [12, 40]. Die Unvorhersehbarkeit der Attacken schränkt zudem die Planbarkeit von Treffen und/oder das Reisen noch zusätzlich ein [12, 40]. Auch in der deutschen Kohortenstudie von Bronisch *et al*. gaben mehr als 70 % der befragten AHP-Patienten an, in ihren Freizeitaktivitäten, insbesondere in ihrer Reisefähigkeit, eingeschränkt zu sein [45]. Dies krankheitsspezifischen Beschwerden wirken sich wiederum negativ auf die Lebensqualität der AHP-Patienten aus [45]. Mit dem PPEQ werden die AHP-Patienten nach Limitationen in diesen Aktivitäten gezielt befragt, wobei die Patienten selbst entsprechende, durch die Behandlung hervorgerufene Veränderungen dieser Aktivitäten, bewerten. Des Weiteren zielen die Fragen des PPEQ auch darauf ab, in wie fern die Patienten beim Verrichten von Haushalts- oder alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt sind. In den vorherigen Befragungen gab die Mehrheit der AHP-Patienten an, in ihrer Mobilität bzw. physisch eingeschränkt zu sein und daher Probleme beim Erledigen von Aufgaben im Haushalt, der Selbstversorgung sowie bei körperlichen Arbeiten zu haben [12, 50, 69]. So berichten beispielsweise viele Patienten, dass sie aufgrund ihrer Erkrankung ihrem Beruf und somit ihrem gewohnten Alltag nicht mehr nachkommen können, was sich daher auch auf ihr Sozialleben auswirkt [40, 69]. Deutsche AHP-Patienten berichten, dass anhaltende neurologische Beschwerden sowie anhaltende Erschöpfung die am stärksten einschränkenden Symptome der Erkrankung darstellen [45].

In den vorherigen Studien wurden die AHP-Patienten auch zur Erfahrung und Zufriedenheit mit der Behandlung gefragt. Dabei gaben die AHP-Patienten an, dass sie bei akuten Attacken bevorzugt direkt in die Notaufnahme gehen anstatt ihren Hausarzt aufzusuchen, da sie das Gefühl haben, der Hausarzt könne bei der Behandlung nicht ausreichend helfen [40]. Zudem berichten viele Patienten, starke Analgetika wie Opiate bzw. Opioide zu benötigen und von Schmerzmitteln abhängig zu sein [40, 44]. Andere Medikamente oder therapeutische Optionen zur Schmerzbehandlung können aus Sicht der Patienten die Symptome während einer akuten Attacke nicht stoppen [40]. Generell erleben AHP-Patienten, dass trotz der vielen Medikamente, die sie insbesondere bei Auftreten der Attacken einnehmen müssen, die Symptome der Erkrankung unzureichend kontrollierbar sind [12]. Die Effektivität der Schmerzbehandlung wird von den Patienten als wenig bis mittelmäßig effektiv empfunden [44]. Zusätzlich haben viele Patienten Angst, dass ihre Symptome falsch und/oder nicht adäquat behandelt werden könnten [40]. Diese Aspekte führen gemäß den Patienten dazu, dass die Behandlung der AHP oft als frustrierend erlebt wird [40]. Folglich herrscht bei den AHP-Patienten eine generelle Unzufriedenheit mit den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten der AHP. Auch bei deutschen AHP-Patienten ist der Grad der Zufriedenheit bezüglich der AHP-Behandlung divers: während einige Patienten angeben, ihre Behandlung als relativ effektiv zu erachten, gibt es auch Einzelfälle von Patienten, die überhaupt keinen Vorteil in der Behandlung ihrer Erkrankung sehen [45].

Zudem erfuhren einige deutsche AHP-Patienten in der Publikation von Bronisch *et al.* Probleme mit ihrem Schmerzmanagement, da die behandelnden Ärzten die notwendige Kenntnis zur Behandlung von AHP-Patienten fehlten [45].

Bei Naik *et al*. gaben alle befragten AHP-Patienten an, Schwierigkeiten zu haben, nach dem ersten Auftreten von AHP-Attacken wieder zu einem normalen Leben zurückzufinden [40]. Auch in der Studie von Simon *et al.* berichten die Patienten von ihrer Frustration, kein normales Leben mehr führen zu können [12]. Daher wird beim PPEQ durch Frage 8 auch gefragt, inwiefern die Patienten das Gefühl haben, durch die Behandlung zur Normalität zurückkehren zu können.

Gesamt betrachtet zeigten alle vorherigen Untersuchungen, dass die Lebensqualität von AHP-Patienten aufgrund von Beeinträchtigungen im Sozialleben als auch im Alltag stark eingeschränkt ist [12, 40, 49, 69]. Daher ist Verbesserung der Lebensqualität von AHP-Patienten durch eine entsprechende Behandlung der Erkrankung, was anhand des PPEQ von den Patienten selbst bewertet werden kann, im Sinne von § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV höchst patientenrelevant [22].

Nebenwirkungen

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen nachgewiesen werden.

Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Operationalisierung und Validität

Die während der Behandlungsdauer beobachteten UE ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen/Verträglichkeit einer Therapie von Patienten mit AHP. In der ENVISION-Studie sind die UE standardisiert und gemäß guter klinischer Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) für jede Behandlungsgruppe separat auf SOC- und PT-Ebene kodiert nach MedDRA Version 21.0 erhoben worden [3, 76]. Die Erfassung von UE beinhaltet jene, die während der Behandlung (ab der ersten Dosis) und bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis aufgetreten sind. Dabei ist die Dokumentation der UE unabhängig davon, ob diese vom Arzneimittel selbst verursacht wurden oder nicht. Die genannten Kriterien stellen sicher, dass die Erfassung und Bewertung der Nebenwirkungen internationalen Standards entspricht und demnach als valide zu betrachten ist.

Patientenrelevanz

Alle Arzneimittel üben neben erwünschten Effekten auch unerwünschte Effekte auf den menschlichen Körper auf aus. Die Relevanz unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf den Patienten ist abhängig von der Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität der Effekte. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind daher Gegenstand der Entscheidung über die Zulassung von Arzneimitteln.

Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hat einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten. Daher ist die Vermeidung unerwünschter medizinischer Ereignisse von großer Bedeutung bei der Behandlung der Patienten, die unter einer AHP leiden und gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [22].

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der im Dossier dargestellten Effektivitätsendpunkte der ENVISION-Studie erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS) mit allen AHP-Patienten. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten AHP-Patienten der ENVISION-Studie (Interventionsarm: n = 48; Kontrollarm: n = 46), die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben, unabhängig davon, welche Behandlung sie letztlich erhalten haben („*as randomized*"). Die Anzahl der Studienteilnehmer der FAS-Population entspricht jener aller AHP-Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden (N = 94).

Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *Safety*-Population (N = 94). Diese umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben in Abhängigkeit davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhaltenen haben („*as treated*").

Auswertung der AAR als primären Endpunkt der ENVISION-Studie

Die AAR wird anhand folgender Formel ermittelt:

$$AAR = \frac{\text{Gesamtanzahl der AHP} - \text{Attacken}}{\text{Anzahl Tage der Behandlungsperiode}}\ x\ 365{,}25\ Tage$$

Die Analyse erfolgt unter Verwendung des negativen binomialen Regressionsmodells. Dieses beinhaltet fixe Effekte des jeweiligen Behandlungsarms und die vorherige Behandlung mit Hämin sowie die vorherige AAR als Stratifizierungsfaktoren.

Auswertung zusammengesetzter Endpunkte

Ergebnisse zu Endpunkten, die sich aus Einzelkomponenten zusammensetzen bzw. sich in Einzeldomänen und/oder Teilwerten unterteilen lassen wie beispielsweise die AAR, werden sowohl zusammengesetzt als Gesamtwert sowie segregiert als Einzelwerte dargestellt.

Auswertung kontinuierlicher bzw. stetiger Endpunkte

Die Analyse kontinuierlicher Endpunkte wie die Veränderung der ALA- oder PBG-Konzentration wird anhand der Methode des *Mixed effect Model Repeated Measuremnts* (MMRM) ausgewertet. Bei dieser Analyse werden die Werte zu Studienbeginn als kontinuierliche Kovariaten, die vorherige Behandlung mit Hämin sowie die vorherige AAR als Stratifizierungsfaktoren, Behandlungen, Visiten sowie die Angaben zu Behandlungen bei Visiten als fixe Effekte berücksichtigt. Die Analyse der Einzelwerte erfolgt dabei analog zu jenen der zusammengesetzten Gesamtwerte.

Dargestellt werden die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn und zu den Analysezeitpunkten sowie die Veränderung der LS-Mittelwerte mit Standardfehler (SEM) zwischen Studienbeginn und den Analysezeitpunkten pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch die Differenz der LS-Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert quantifiziert. Als Effektschätzer wird zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz anhand des *Hedges' g* mit 95 %-KI ermittelt.

Falls bei der MMRM-basierten Auswertung kontinuierlicher Endpunkte festgestellt wird, dass die Annahme einer Normalverteilung der Werte nicht gewährleistet ist, werden die Daten anhand des nicht-parametrischen *Wilcoxon rank sum*-Tests ausgewertet.

Zur Auswertung der kontinuierlichen Symptom-bezogenen Endpunkte wurde die Veränderung der wöchentlich gemittelten *Score*s im Vergleich zum gemittelten *Score* bei Studienbeginn anhand von *Area Under the Curve* (AUC)-Analysen untersucht. Die Veränderung der wöchentlich gemittelten *Score*s im Vergleich zu Studienbeginn ist definiert als wöchentlicher Mittelwert minus des Mittelwertes zu Studienbeginn. Die AUC-Veränderung ab Studienbeginn über 6 Monate wird für jeden Studienteilnehmer auf Basis der wöchentlich gemittelten *Score*s berechnet. Für die Messungen wird die AUC-Veränderung ab Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsarmen mittels des ANCOVA-Modells, bei dem die beiden Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte berücksichtigt werden, verglichen. Dargestellt werden die MW mit Standardabweichung SD zu Studienbeginn und zu den Analysezeitpunkten sowie die Veränderung der LS-Mittelwerte mit SEM zwischen Studienbeginn und den Analysezeitpunkten pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch die Differenz der LS-Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen mit 95 %-KI und p-Wert quantifiziert. Als Effektschätzer wird zusätzlich die standardisierte Mittelwertdifferenz anhand des *Hedges' g* mit 95 %-KI ermittelt.

Auswertung von intensiven Symptomen

Zusätzlich zur Analyse der Veränderung der täglichen Symptome (Schmerzen, Erschöpfung und Übelkeit) wurde *post-hoc* die Veränderung der intensiven Symptome untersucht. Dabei wurde je Studienarm die Anzahl der Tage mit den entsprechenden intensiven Symptomen, definiert als Tage mit medianen Symptomen ≥ 7 Punkte gemessen anhand der verwendeten 11-Punkte-NRS, ermittelt.

Auswertung binärer Endpunkte bzw. Responder-Auswertungen

Die Darstellung binärer Endpunkte umfasst Angaben zum Anteil der Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe mit dem zu untersuchenden Ereignis. Der Behandlungseffekt wird durch die Ermittlung des *Odds*-Ratios (OR), des Relativen Risikos (RR) und der Risikodifferenz (RD) mit deren zugehörigen 95 %-KI und p-Werten dargestellt.

Für die binären *Responder*-Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an *Responder* und *Non-Responder* berechnet und zwischen den Studienarmen anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test bzw. auf Basis des 2-seitigen *Exact-Tests* analysiert. Studienteilnehmer, für die keine Angaben vorhanden waren bzw. für die Werte fehlten, gingen in die Analysen als *Non-Responder* ein.

Ergebnisbezogene bzw. Time-To-Event (TTE)-Auswertungen

Die Darstellung von TTE-Analysen umfasst Angaben zur medianen Zeit bis zum ersten Auftreten des zu untersuchenden Ereignisses inklusive des dazugehörigen 95 %-KI. Zudem wird als Effektschätzer das *Hazard Ratio* (HR) inklusive des dazugehörigen 95 %-KI und dem p-Wert bestimmt.

Zu den TTE-Analysen werden zudem die entsprechenden Kaplan-Meyer-Kurven zur Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses dargestellt.

Zusätzliche deskriptive Angaben

Aus Gründen der Transparenz werden zusätzlich zu statistischen Auswertungen auch deskriptive Angaben, z. B. zur Anzahl an Patienten, die mit einem bestimmten Analgetikum behandelt wurden, ergänzend dargestellt.

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[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden.

[5] 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.

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[6] 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[7, 5] 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.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

[6] 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.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit von Ergebnissen und Schlussfolgerungen gegenüber Variationen bezüglich methodischer Faktoren. Im vorliegenden Modul 4A wurden die im statistischen Analyseplan (SAP) vordefinierte Analysen als primäre Analysen dargestellt.

Darüber hinaus wurden weitere Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Modul 4A für folgende Endpunkte dargestellt:

<u>Sensitivitätsanalysen zu akuten Krankheitsattacken</u>

Sensitivitätsanalysen auf Basis der negativen binomialen Regression mit unterschiedlichen Zählmethoden von Attacken

Bezüglich der AAR wurden folgende Sensitivitätsanalysen auf Basis verschiedener Zählmethoden der aufgetretenen Attacken durchgeführt:

- Zählung von allen diskreten bzw. eigenständigen Attacken (Sensitivitätsanalyse I)
- Zählung von Attacken bei Berücksichtigung eines Zeitfensters von 2 Tagen (Sensitivitätsanalyse II)
- Zählung aller Prüfarzt-bestätigter Attacken, auch jene, die zu Hause nicht mit Hämin behandelt wurden (Sensitivitätsanalyse III)
- Zählung aller, auch potenzieller Attacken (Sensitivitätsanalyse IV)

Zudem wurde eine *post-hoc* Auswertung aller Prüfarzt-bestätigter Attacken, die mit intensiven Schmerzen einhergingen (im Median gemäß 11-Punkte-NRS des BFI-SF von ≥ 7 Punkten) (Sensitivitätsanalyse V), durchgeführt.

<u>Sensitivitätsanalysen zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen</u>

Neben den Gesamtraten an UE, schweren UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch oder Studienabbruch oder Tod der Patienten geführt haben, werden zusätzlich Auswertungen nach SOC und PT nach MedDRA dargestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE und SUE
- UE, die zum Therapieabbruch geführt haben.

Wenn in beiden Studienarmen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten waren, wurden entsprechende Effektschätzer (RR, OR, RD) berechnet.

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 4.3.1.3.2).

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.

Im Rahmen von Subgruppenanalysen wurden Interaktionstests für verschiedene Subgruppen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt von Givosiran gegenüber der Vergleichstherapie über verschiedene Subgruppen hinweg konstant ist oder Belege ($p < 0,05$) auf eine Effektmodifikation vorliegen.

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die Studie ENVISION *a priori* definiert:

- Alter zum Zeitpunkt des *Screenings* (< vs. ≥ medianes Alter der Gesamtpopulation)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (kaukasisch vs. nicht kaukasisch)
- Region Gruppe 1 (Nordamerika [inklusive USA und Kanada] vs. andere [außerhalb von Nordamerika])
- Region Gruppe 2 (Europa vs. andere [außerhalb von Europa])
- BMI bei Studienbeginn (< 25 oder > 25)
- Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus (ja vs. nein)
- Vorherige Attackenrate vor der Randomisierung [basierend auf dem Hämin-Prophylaxestatus vor Studienbeginn. Bei Studienteilnehmern, die vor Studienbeginn eine prophylaktische Behandlung mit Hämin erhielten, wurde eine vorherige AAR ≥ 7 als „hoch“ und eine vorherige AAR < 7 als „niedrig“ gewertet. Bei Studienteilnehmern, die vor Studienbeginn keine prophylaktische Behandlung mit Hämin erhielten, wurde eine vorherige AAR ≥ 12 als „hoch“ und eine vorherige AAR < 12 als „niedrig“ eingestuft] (hoch vs. niedrig)
- Vorherige chronische Verwendung von Opioiden in Abwesenheit von Attacken (ja vs. nein)
- Vorheriges Auftreten chronischer Symptome in Abwesenheit von Attacken (ja vs. nein)

Die genannten Subgruppenanalysen beinhalten die vom G-BA geforderten Auswertungen nach Alter, Geschlecht und Region. Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand des Vorbehandlungsstatus der Studienteilnehmer in den Subgruppenanalysen vorheriger Hämin-Prophylaxestatus, vorherige Attackenrate vor der Randomisierung basierend auf dem Hämin-Prophylaxestatus vor Studienbeginn, vorherige chronische Verwendung von Opioiden in Abwesenheit von Attacken und vorheriges Auftreten chronischer Symptome in Abwesenheit von Attacken überprüft. Subgruppenanalysen konnten nicht durchgeführt werden, wenn in die Analyse kein Studienteilnehmer bzw. nur ein Studienteilnehmer einging. Gemäß des IQWiG-Methodenpapiers Version 5 sind zudem Effektmodifikationen, bei denen Subgruppenanalyse weniger als 10 Studienteilnehmer einfließen, nicht abschätzbar [11].

Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest unterschiedliche Effekte ermittelt ($p < 0,05$ entspricht einem Beleg), so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene präzisiert aufgeführt, verglichen und entsprechend den Angaben in Tabelle 4-5 bewertet. Die Ergebnisdarstellung in den Subgruppen erfolgte analog zu derjenigen auf Ebene der Gesamtstudienpopulation.

Tabelle 4-5: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes

Effekte in jeweiliger Subgruppe gleichgerichtet [ja/nein]	**Unterschied der Effekte zwischen den Behandlungs-armen in Subgruppen signifikant [ja/nein]**	**Annahme einer Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran durch den Effektmodifikator [ja/nein]**
nein	ja	ja
nein	nein	nein
ja	-	nein

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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)[10] und Rücker (2012)[11] 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[12].

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). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[8] 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.
[9] 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.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] 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
[15] 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.

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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
ENVISION (ALN-AS1-003)	ja	ja	abgeschlossen[a]	6 Monate[a]	Interventionsarm: Givosiran + patientenindividuelle symptombezogene Behandlung Kontrollarm: Placebo + patientenindividuelle symptombezogene Behandlung
a: Die Studie setzt sich aus einer Placebo-kontrollierten DB-Phase, die sich über 6 Monate erstreckt und am 31. Januar 2019 abgeschlossen war, und einer OLE-Phase, die sich bis zu 29 Monate erstreckt und aktuell noch laufend ist, zusammen [3, 76]					

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

Stand der Information: 07.02.2020.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Keine	-

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.

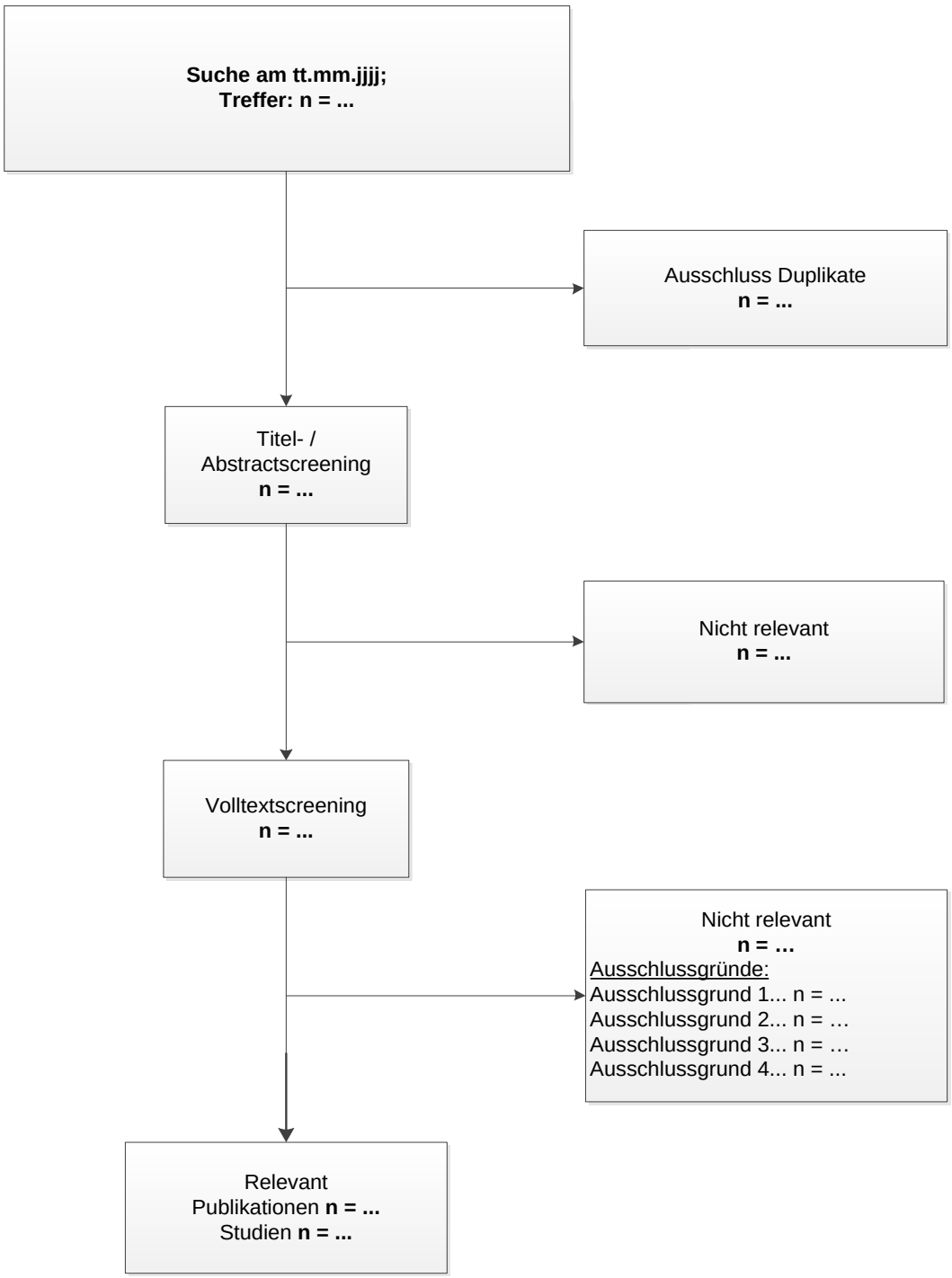

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

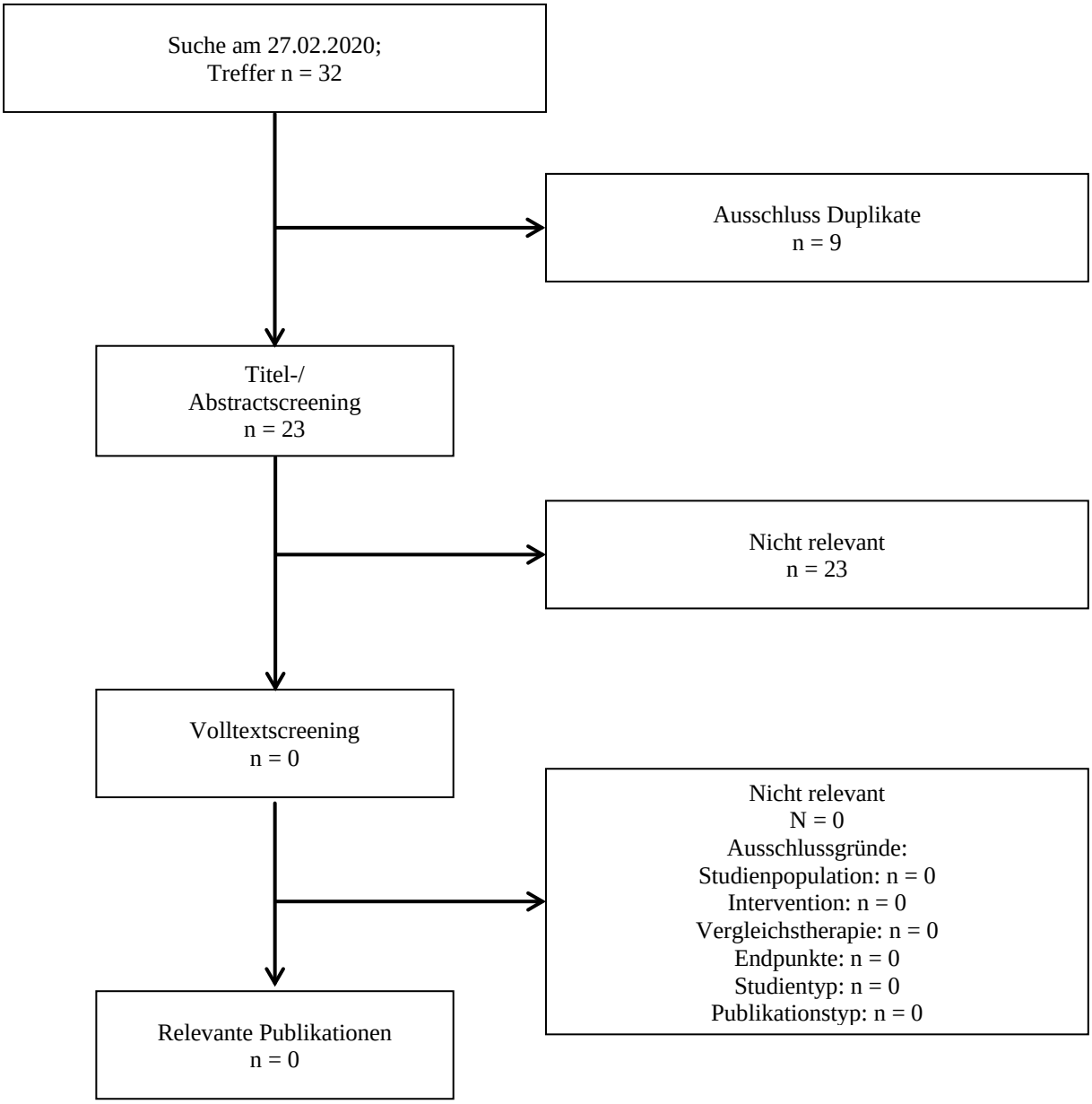

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der bibliografischen Literaturrecherche vom 27.02.2020 ergaben sich 32 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 9) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 23 Publikationen unter Berücksichtigung der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurde keine Publikation als relevant eingestuft. Zum Einreichungszeitpunkt des Nutzendossiers von Givosiran war die Studienpublikation der ENVISION-Studie noch im Review-Prozess und konnte daher nicht zur Bewertung herangezogen werden.

Aus der bibliographischen Literaturrecherche ergibt sich somit keine (weitere) Studie, die als weitere RCT zusätzlich zur Zulassungsstudie für die Nutzenbewertung von Givosiran eingeschlossen werden kann.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
ENVISION (ALN-AS1-003)	clinicaltrials.gov [77] NCT03338816 clinicaltrialsregister.eu [78] EUCTR2017-002432-17 ICTRP WHO [79] EUCTR2017-002432-17	ja	nein	abgeschlossen[b]
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b. Die Studie setzt sich aus einer Placebo-kontrollierten DB-Phase, die sich über 6 Monate erstreckt und am 31. Januar 2019 abgeschlossen war, und einer OLE-Phase, die sich bis zu 29 Monate erstreckt und aktuell noch laufend ist, zusammen [3, 76]				

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

Im Rahmen der Recherche in den aufgeführten Studienregistern ließen sich neben der Zulassungsstudie ENVISION (ALN-AS1-003) keine weiteren für die Nutzenbewertung von Givosiran relevanten Studien identifizieren.

Stand der Information: 07.02.2020

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

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

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

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

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

Studie	**Relevante Quellen[a]**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Stand der Information: 07.02.2020

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
ENVISION (ALN-AS1-003)	ja	ja	nein	ja [5]	ja [77-79]	nein[e]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war die Publikation zur ENVISION-Studie noch nicht veröffentlich, befand sich aber im Review-Prozess.

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.

Tabelle 4-11: 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**
ENVISION (ALN-AS1-003)	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche (≥ 12 Jahre) und erwachsene Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie (AHP)	Intervention: Givosiran + symptom-orientierte Behandlung (n = 48) Kontrolle: Placebo + symptom-orientierte Behandlung (n = 46)	*Screening*: 2 Monate Doppelt-verblindete Studienphase: 6 Monate *Open-Label Extension* (OLE)-Phase: bis zu 29 Monate *Follow-up*: 1 Monat	Zeitraum: Studienbeginn: 12/2017 Datenschnitt: 01/2019 Die doppelt-verblindete Studienphase wurde 6 Monate nach Studienbeginn abgeschlossen. Die OLE-Periode wurde noch nicht beendet. Ort: - *Amerika* (Kanada, Mexiko, USA) - *Asien* (Japan, Korea, Taiwan) - *Australien* - *Europa* (Bulgarien, Dänemark, Deutschland,	*Primärer Endpunkt:* - Jährliche Rate an Porphyrie-bedingten Attacken, die einer Hospitalisierung, Notfallbehandlung oder einer i.v. Hämin-Verabreichung zu Hause bedürfen, in Patienten mit AIP *Sekundäre und explorative Endpunkte:* - Veränderung der ALA- sowie PBG-Konzentration im Urin - Jährliche Rate an Hämin-Verabreichungen - Jährliche Rate an Porphyrie-bedingten Attacken, die einer Hospitalisierung, Notfallbehandlung oder einer i.v. Hämin-Verabreichung zu Hause bedürfen (alle Patienten) - Veränderung des täglich stärksten Schmerzes gemessen anhand der

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**
					Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Spanien)	11-Punkte-NRS des BPI-SF - Veränderung der täglich stärksten Erschöpfung/Fatigue gemessen anhand der 11-Punkte NRS des BFI-SF - Veränderung der täglich stärksten Übelkeit gemessen anhand einer 11-Punkte NRS - Veränderung der körperlichen Aktivität gemessen anhand der PCS der 12-Item SF-12 - Verbrauch an Analgetika - Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive gemessen anhand des PGIC - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PPEQ
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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

Studie	**Intervention**	**Kontrolle**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ENVISION (ALN-AS1-003)	**Givosiran** (patientenindividuelle symptombezogene Behandlung): DB-Studienperiode: 2,5 mg/kg Körpergewicht, Verabreichung erfolgt einmal im Monat durch subkutane Injektion für 6 Monate OLE-Studienperiode[a]: 2,5 mg/kg Körpergewicht oder 1,25 mg/kg[b] Körpergewicht, Verabreichung erfolgt einmal im Monat durch subkutane Injektion für bis zu 29 Monate	**Placebo** (patientenindividuelle symptombezogene Behandlung): DB-Studienperiode: 0,9 % Kochsalzlösung, Verabreichung erfolgt einmal im Monat durch subkutane Injektion für 6 Monate OLE-Studienperiode[a]: 2,5 mg/kg Körpergewicht oder 1,25 mg/kg[b] Körpergewicht, Verabreichung erfolgt einmal im Monat durch subkutane Injektion für bis zu 29 Monate	Hämin durfte ausschließlich während einer akuten Attacke, aber nicht zur prophylaktischen Behandlung angewendet werden. Begleitende Medikamenteneinnahme: Alle Studienteilnehmer des Placebo-Arms und 95,8 % aller Studienteilnehmer des Givosiran-Arms nahmen während der 6-monatigen DB-Studienperiode mindestens ein begleitendes Medikament ein. Übersicht der am häufigsten eingenommenen Medikamente (eingenommen von ≥ 20 % der Studienteilnehmer) nach dem ATC: • Analgetika • Hämin • Serotonin (5HT3) Antagonisten • Lösungen für die parenterale Ernährung • Benzodiazepin-Derivate • Protonenpumpen-Inhibitoren Standardvitamine und topische Medikamente waren erlaubt, allerdings durften topische Steroide nicht in der Nähe der Injektionsstelle angewendet wurden, sofern dies nicht medizinisch indiziert war.

Quelle: [3, 76]

a: An die 6-Monate andauernde DB-Phase der ENVISION-Studie schloss eine offene Extensionsphase von bis zu 29 Monaten an, in der die Studienteilnehmer beider Studienarme mit Givosiran behandelt wurden.
b: Die Dosisanpassung von 2,5 mg/kg auf 1,25 mg/kg erfolgte aufgrund einer möglichen Erhöhung der Leber-Transaminase-Werte, die bei einigen Studienteilnehmern während der 6-monatigen DB-Studienperiode zu beobachten war. Zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von 1,25 mg/kg Givosiran wurden die Studienteilnehmer in der OLE-Phase auch mit dieser Dosierung behandelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der ENVISION-Studie wurden 94 Patienten mit einer AHP eingeschlossen. Literaturangaben belegen, dass die Mehrheit der Patienten mit AHP unter einer AIP leidet [13, 43, 80]. Dies traf auch für die Studienteilnehmer der ENVISION zu, da die Mehrheit dieser Studienteilnehmer an einer AIP (89/94; 94,7 %) erkrankt waren [3].

Daher werden in den folgenden Tabellen Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 sowohl die Charakteristika aller Teilnehmer der ENVISION-Studie (AHP-Studienpopulation), als auch die Charakteristika der Studienteilnehmer mit AIP dargestellt, da letztere Population gemäß der Studienunterlagen die präspezifizierte Population der Hauptanalyse des primären Endpunktes darstellt [3, 76, 81].

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

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Givosiran-Arm (N = 48)	Placebo-Arm (N = 46)
Demographische Charakteristika der AHP-Studienteilnehmer			
Alter bei *Screening* (Jahre)			
	MW	40,1	37,4
	SD	12,1	10,5
	Min; Max	19; 65	20; 60
Altersgruppe (Jahre)			
12 – < 18	N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
18 – 64	N (%)	47 (97,9)	46 (100,0)
≥ 65	N (%)	1 (2,1)	0 (0,0)
Geschlecht			
Männlich	N (%)	5 (10,4)	5 (10,9)
Weiblich	N (%)	43 (89,6)	41 (89,1)
Körpergewicht (kg)			
	MW	65,9	67,9
	SD	15,6	16,8
	Min; Max	39,5; 131,3	41,5; 115,7
BMI (kg/m^2)			
	MW	24,3	25,5
	SD	5,2	6,4
	Min; Max	16,4; 44,9	16,6; 49,7
Abstammung			
Kaukasisch	N (%)	39 (81,3)	34 (73,9)
Afroamerikanisch	N (%)	0 (0,0)	1 (2,2)
Asiatisch	N (%)	8 (16,7)	7 (15,2)
Ethnizität			
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	N (%)	42 (87,5)	42 (91,3)
Nicht bekannt	N (%)	0 (0,0)	1 (2,2)

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Givosiran-Arm (N = 48)	Placebo-Arm (N = 46)
Region			
Nordamerika	N (%)	16 (33,3)	18 (39,1)
Europa	N (%)	23 (47,9)	19 (41,3)
Andere (Asien, Australien, Mexiko)	N (%)	9 (18,8)	9 (19,6)
Krankheitsbezogene Charakteristika der AHP-Studienteilnehmer			
Jahre seit Diagnose			
	MW	11,1	8,3
	SD	11,2	8,5
	Min; Max	0,2; 43,3	0,1; 38,5
Alter bei der Diagnose (Jahre)			
	MW	30,1	30,2
	SD	11,8	8,7
	Min; Max	5,0; 58,1	16,9 ;51,4
Vorherige Behandlung mit Hämin[a]			
Ja	N (%)	20 (41,7)	18 (39,1)
Nein	N (%)	28 (58.3)	28 (60,9)
Anzahl der akuten Attacken, die innerhalb von 6 Monaten vor *Screening* eine Hospitalisierung, eine Notfallversorgung oder eine häusliche Behandlung mit Hämin erforderten			
	Median	4,0	3,0
	Min; Max	2; 24	0[b]; 25
Vorherige chronische Symptome in Abwesenheit von Attacken[c]			
Ja	N (%)	23 (47,9)	26 (56,5)
Nein	N (%)	25 (52,1)	20 (43,5)
Vorherige chronische Behandlung mit Opioiden in Abwesenheit von Attacken[d]			
Ja	N (%)	14 (29,2)	13 (28,3)
Nein	N (%)	34 (70,8)	33 (71,7)
Historische AAR[a,e]			
Hoch	N (%)	24 (50,0)	21 (45,7)
Niedrig	N (%)	24 (50,0)	25 (54,3)
	Median	8,0	7,0
	Min; Max	4; 34	0; 46

Quelle: [3]

a: Dieses Merkmal wurde auch als Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung berücksichtigt.
b: Ein Studienteilnehmer (431-3001) hatte innerhalb von 6 Monaten vor *Screening* keine akute Krankheitsattacke erlebt. Dennoch wurde der Studienteilnehmer in die primäre Analyse inkludiert. Bei Sensitivitätsanalysen im Studienbericht, die auf dem *Per Protocol Analysis Set* beruhen, blieben die Daten dieses Studienteilnehmers unberücksichtigt [3].

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Givosiran-Arm (N = 48)	Placebo-Arm (N = 46)
c: Als Vorliegen von chronischen Symptomen wurde gewertet, wenn die Studienteilnehmer vor Studienbeginn Porphyrie-Symptome aufwiesen, obwohl sie nicht täglich oder an den meisten Tagen eine akute Attacke hatten. d: Eine chronische Behandlung mit Opioiden war definiert als Porphyrie-bedingte Opioid-Verabreichung, auch wenn die Studienteilnehmer täglich oder an den meisten Tagen keine Attacken aufwiesen. e: Die historische zusammengesetzte AAR wurde basierend auf der Anzahl der Attacken, die innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung eine Hospitalisierung, eine Notfallversorgung oder eine häusliche Behandlung mit Hämin erforderten, berechnet. Bei Studienteilnehmern, die vor Studienbeginn eine prophylaktische Behandlung mit Hämin erhielten, wurde eine historische AAR ≥ 7 als „hoch“ und eine historische AAR < 7 als „niedrig“ gewertet. Bei Studienteilnehmern, die vor Studienbeginn keine prophylaktische Behandlung mit Hämin erhielten, wurde eine historische AAR ≥ 12 als „hoch“ und eine historische AAR < 12 als „niedrig“ eingestuft. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der AIP-Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Givosiran-Arm (N = 46)	Placebo-Arm (N = 43)
Demographische Charakteristika der AIP-Studienteilnehmer			
Alter bei *Screening* (Jahre)			
	MW	40,7	37,3
	SD	12,0	10,5
	Min; Max	19; 65	20; 60
Altersgruppe (Jahre)			
12 – < 18	N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
18 – 64	N (%)	45 (97,8)	43 (100,0)
≥ 65	N (%)	1 (2,2)	0 (0,0)
Geschlecht			
Männlich	N (%)	5 (10,9)	4 (9,3)
Weiblich	N (%)	41 (89,1)	39 (90,7)
Körpergewicht (kg)			
	MW	65,7	68,5
	SD	15,9	16,7
	Min; Max	39,5; 131,3	41,5; 115,7
BMI (kg/m^2)			
	MW	24,3	25,7
	SD	5,2	6,3
	Min; Max	16,4; 44,9	17,8; 49,7

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Givosiran-Arm (N = 46)	Placebo-Arm (N = 43)
Abstammung			
Weiß	N (%)	37 (80,4)	33 (76,7)
Dunkelhäutig oder afroamerikanisch	N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	N (%)	8 (17,4)	6 (14,0)
Ethnizität			
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	N (%)	40 (87,0)	40 (93,0)
Nicht bekannt	N (%)	0 (0,0)	1 (2,3)
Region			
Nordamerika	N (%)	16 (34,8)	17 (39,5)
Europa	N (%)	22 (47,8)	18 (41,9)
Andere (Asien, Australien, Mexiko)	N (%)	8 (17,4)	8 (18,6)
Krankheitsbezogene Charakteristika der AHP-Studienteilnehmer			
Jahre seit Diagnose			
	MW	11,5	8,4
	SD	11,3	8,7
	Min; Max	0,2; 43,3	0,1; 38,5
Alter bei der Diagnose (Jahre)			
	MW	30,3	29,9
	SD	12,0	8,4
	Min; Max	5,0; 58,1	16,9; 47,2
Vorherige Behandlung mit Hämin[a]			
Ja	N (%)	20 (43,5)	17 (39,5)
Nein	N (%)	26 (56,5)	26 (60,5)
Anzahl der akuten Attacken, die innerhalb von 6 Monaten vor *Screening* eine Hospitalisierung, eine Notfallversorgung oder eine häusliche Behandlung mit Hämin erforderten			
	Median	4,0	3,0
	Min; Max	2; 24	0[b], 25
Vorherige chronische Symptome in Abwesenheit von Attacken[c]			
Ja	N (%)	22 (47,8)	24 (55,8)
Nein	N (%)	24 (52,2)	19 (44,2)
Vorherige chronische Verwendung mit Opioiden in Abwesenheit von Attacken[d]			
Ja	N (%)	14 (30,4)	12 (27,9)
Nein	N (%)	32 (69,6)	31 (72,1)

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Givosiran-Arm (N = 46)	Placebo-Arm (N = 43)
Historische AAR[a,e]			
Hoch	N (%)	23 (50,0)	20 (46,5)
Niedrig	N (%)	23 (50,0)	23 (53,5)
	Median	8,0	8,0
	Min; Max	4; 34	0; 46

Quelle: [3]

a: Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung, wie auf dem CRF gesammelt
b: Ein Studienteilnehmer (431-3001) hatte innerhalb von 6 Monaten vor *Screening* keine akute Krankheitsattacke erlebt. Dennoch wurde der Studienteilnehmer in die primäre Analyse inkludiert. Bei Sensitivitätsanalysen im Studienbericht, die auf dem *Per Protocol Analysis Set* beruhen, blieben die Daten dieses Studienteilnehmers unberücksichtigt [3].
c: Als Vorliegen von chronischen Symptomen wurde gewertet, wenn die Studienteilnehmer vor Studienbeginn Porphyrie-Symptome aufwiesen, obwohl sie nicht täglich oder an den meisten Tagen eine akute Attacke hatten.
d: Eine chronische Behandlung mit Opioiden war definiert als Porphyrie-bedingte Opioid-Verabreichung, auch wenn die Studienteilnehmer täglich oder an den meisten Tagen keine Krankheitsattacken aufwiesen.
e: Die historische zusammengesetzte AAR wurde basierend auf der Anzahl der Attacken, die die innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung eine Hospitalisierung, eine Notfallversorgung oder eine häusliche Behandlung mit Hämin erforderten, berechnet. Bei Studienteilnehmern, die vor Studienbeginn eine prophylaktische Behandlung mit Hämin erhielten, wurde eine historische AAR ≥ 7 als „hoch“ und eine historische AAR < 7 als „niedrig“ gewertet. Bei Studienteilnehmern, die vor Studienbeginn keine prophylaktische Behandlung mit Hämin erhielten, wurde eine historische AAR ≥ 12 als „hoch“ und eine historische AAR < 12 als „niedrig“ eingestuft.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhand der in Tabelle 4-13 dargestellten Charakteristika der AHP-Patienten, die in der ENVISION-Studie eingeschlossen waren, wird deutlich, dass die Merkmalsverteilung der Studienteilnehmer zwischen den Studienarmen nahezu gleich war. So unterschieden sich die Verteilungen von kategoriellen Merkmalen zwischen den Studienarmen in der AHP-Studienpopulation stets weniger als 10 %. Zudem lagen die Unterschiede von kontinuierlichen Merkmalen immer im Bereich der Standardabweichungen.

Beim Vergleich der Charakteristika der AHP-Studienpopulation aus Tabelle 4-13 mit jenen der Studienteilnehmer mit AIP aus Tabelle 4-14 wird deutlich, dass beide Studienpopulationen bezüglich der Merkmalsverteilung innerhalb und zwischen den Studienarmen ähnlich sind.

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.

Charakteristika der ENVISION-Studie

Studiendesign

Bei der Studie ENVISION (ALN-AS1-003) handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte und multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie mit offener Extensionsphase (*Open-Label Extension* Phase, OLE-Phase) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran bei der Behandlung von Patienten mit AHP. Der erste Teil der ENVISION-Studie, die DB-Phase, wurde am 07.12.2017 initiiert, erstreckte sich über 6 Monate und war am 31.01.2019 abgeschlossen. An der DB-Studienphase nahmen insgesamt 94 AHP-Patienten teil (Interventionsarm: 48 Studienteilnehmer; Kontrollarm: 46 Studienteilnehmer).

Zur Generierung vergleichender Daten zum Behandlungseffekt von Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm wurden die Studienteilnehmer einem Behandlungsarm im Verhältnis von 1:1 zugeteilt. Die Zuteilung erfolgte durch Randomisierung anhand eines *Interactive Response*-Systems (IRS), bei der folgende Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden:

- AHP-Typ
  [AIP vs. HCP, VP, ADP oder eine andere AHP-Erkrankung ohne identifizierte Mutation in einem Gen der Porphyrin-Synthese]
- Patienten mit AIP wurden weiter stratifiziert nach:
  - Vorherige prophylaktische Behandlung mit Hämin
    [ja vs. nein]
  - AAR
    1. Vorherige Prophylaxe mit Hämin [< 7 Attacken vs. ≥ 7 Attacken]
    2. Keine vorherige Prophylaxe mit Hämin [< 12 Attacken vs. ≥ 12 Attacken]

Die OLE-Phase der ENVISION-Studie umfasst bis zu 29 Monate und ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch laufend. In die OLE-Phase der ENVISION-Studie sind nach der DB-Phase insgesamt 93 der anfänglichen 94 Studienteilnehmer (98,9 %) übergegangen.

Studienpopulation

Patienten, welche in die ENVISION-Studie eingeschlossen wurden, mussten mindestens 12 Jahre alt sein und eine dokumentierte Diagnose einer AIP, HCP, PV oder ADP aufweisen und somit unter einer AHP leiden. Im Schnitt waren die Studienteilnehmer bei Studienbeginn rund 40 Jahre alt.

Da die Studienteilnehmer zum Studieneinschluss innerhalb der letzten 6 Monate vor *Screening* mindestens zwei akute Krankheitsattacken gehabt haben mussten, handelt es sich bei der Studienpopulation um AHP-Patienten mit wiederkehrenden Krankheitsattacken. Mit nahezu 90 % war die Mehrheit der Studienteilnehmer weiblich, was sich mit den Angaben zur Geschlechterverteilung von AHP-Patienten mit wiederkehrenden Attacken deckt [13, 38, 43]. Das durchschnittliche Körpergewicht der Studienteilnehmer lag bei rund 66 kg, was etwas unter dem Durchschnittgewicht von rund 69 kg von Frauen in Deutschland liegt [82]. Die Studienteilnehmer durften bezüglich ihrer AHP-Erkrankung vor Studieneinschluss prophylaktisch mit Hämin behandelt worden sein, weshalb die Vorbehandlung bei der Randomisierung der Studienteilnehmer berücksichtigt wurde.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmer im Interventionsarm wurden in der DB-Phase der ENVISION-Studie alle 4 Wochen mit 2,5 mg/kg Körpergewicht Givosiran, welches mittels s.c.-Injektion verabreicht wurde, behandelt. Die Studienteilnehmer im Kontrollarm bekamen analog zum Interventionsarm ein Placebo (0,9 % Natriumchloridlösung) s.c. injiziert. Nach Beendigung der DB-Studienphase konnten die Studienteilnehmer beider Studienarme in den OLE-Teil der Studie übergehen. Während dieser wurden alle Studienteilnehmer mit Givosiran behandelt. In Abhängigkeit davon, ob während der Behandlung erhöhte Leberenzymwerte vorlagen, konnte die Dosis von Givosiran in der OLE-Phase von 2,5 mg/kg Körpergewicht auf 1,25 mg/kg Körpergewicht reduziert werden.

Während des gesamten Studienverlaufes konnten die Studienteilnehmer eine symptombezogene Behandlung, beispielsweise mit Analgetika zum Schmerzmanagement, erhalten. Bei Auftreten von akuten Krankheitsattacken war zudem eine Behandlung mit Hämin erlaubt. Eine prophylaktische Behandlung mit Hämin während der Studie war hingegen untersagt.

Endpunkte

Die Wirksamkeit von Givosiran im Vergleich zur Behandlung des Kontrollarms wurde in der ENVISION-Studie anhand von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten, die den Nutzendimensionen *Morbidität* und *gesundheitsbezogene Lebensqualität* zugeordnet werden können, bewertet. Die *Nebenwirkungen* von Givosiran im Vergleich zur Kontrollbehandlung wurde auf Basis der im Studienverlauf auftretenden unerwünschten Ereignisse untersucht. Zusammenfassend wurden in der ENVISION-Studie folgende patientenrelevanten Endpunkte untersucht:

- *Morbidität*
    - Auftreten akuter Krankheitsattacken
    - Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin
    - Veränderungen der krankheitsbedingten Schmerzen
    - Veränderungen der krankheitsbedingten Erschöpfung

  - Veränderungen der krankheitsbedingten Übelkeit
  - Verbrauch von Analgetika
  - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes
  - Veränderung der ALA- und PBG-Konzentration im Urin
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
  - Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität
  - Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive
  - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität
- *Nebenwirkungen*
  - Auftreten von UE jeglichen Grades
  - Auftreten von milden UE
  - Auftreten von moderaten
  - Auftreten von UE schweren Grades
  - Auftreten von SUE
  - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
  - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
  - Todesfälle

Analysepopulation

Die Analyse der im Dossier dargestellten Effektivitätsendpunkte der ENVISION-Studie erfolgte auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS), welche alle eingeschlossenen Studienteilnehmer mit AHP umfasste (N = 94). Die FAS-Population beinhaltet alle randomisierten AHP-Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes bekamen, unabhängig davon, welche Behandlung sie letztlich erhalten haben („*as randomized*“).

Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *Safety*-Population (N = 94). Diese umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben in Abhängigkeit davon, welche Behandlung sie tatsächlich bekamen („*as treated*“).

Dauer der Studie

Die DB-Studienphase betrug 6 Monate und war am 31.01.2019 beendet. Im Anschluss an die DB-Phase der ENVISION konnten die Studienteilnehmer in die OLE-Phase übergehen. Diese umfasst maximal 29 weitere Behandlungsmonate und ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch laufend.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde in Studienzentren auf den nord-, mittel- und südamerikanischen Kontinenten sowie in Asien und Australien, aber vor allem auch in Europa durchgeführt.

Rund die Hälfte der Teilnehmer der ENVISION-Studie stammt aus Europa. Auch Studienteilnehmer aus deutschen Therapiezentren waren in die Studie eingeschlossen. Anhand von Subgruppenanalysen der Endpunktergebnisse zum Merkmal *Region* (Europa vs. andere) konnten keine klaren regionsbedingten Effektmodifikationen identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden.

Die Verteilung von demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Studienteilnehmer wie beispielsweise Geschlechter, Alter, Alter bei Diagnose, vorherige Behandlung mit Opioiden oder Vorhandensein von chronischen Symptomen entspricht in der ENVISION-Studie etwa jener, die auch in der Literatur bei AHP-Patienten berichtet wird [15, 16, 40, 44, 45].

Gesamt betrachtet kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ENVISION[a] (ALN-AS1-003)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials bezieht sich auch die DB-Phase der Studie, bei der die Studienteilnehmer randomisiert beiden Behandlungsarmen zugeteilt wurden sind.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der ENVISION-Studie erfolgte die Zuteilung der Studienteilnehmer zu den beiden Behandlungsarmen randomisiert mit einem Zuteilungsverhältnis vom Interventionsarm zum Kontrollarm von 1:1. Bei der Randomisierung wurden Stratifizierungsfaktoren wie der AHP-Typ (AIP vs. Rest) berücksichtigt. Zudem wurden bei Vorliegen einer AIP nach vorheriger prophylaktischer Behandlung mit Hämin und nach vorheriger AAR stratifiziert (siehe auch die vorherige Beschreibung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung unter der Beschreibung zum Studiendesign). Die Verdeckung der Zugehörigkeit zu den Behandlungsgruppen erfolgte hierbei zentral und unabhängig anhand eines IVS.

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete, klinisch kontrollierte Studie mit offener Extensionsphase. In der 6 Monate andauernden DB-Phase waren demnach sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen bezüglich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet.

Die durch die Studie generierten und im Studienbericht sowie Studienprotokoll dargestellten Ergebnisse [3, 76] sind untereinander konform und entsprechen den Auswertungen gemäß des SAP [81]. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag noch keine Publikation der ENVISION-Studie vor.

In den Studienunterlagen konnten zudem keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nutzendimension	Endpunkte[a]	Darstellung im Dossier
ENVISION (ALN-AS1-003)	Mortalität	Endpunkte wurden im Rahmen dieser Nutzendimension nicht erhoben	nein
	Morbidität	Auftreten akuter Krankheitsattacken	ja
		Veränderung der benötigten Verabreichungen an Hämin	ja
		Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen	ja

Studie	Nutzendimension	Endpunkte[a]	Darstellung im Dossier
		Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung	ja
		Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit	ja
		Verbrauch von Analgetika	ja
		Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes	ja
		Veränderung der ALA-Konzentration im Urin	ja
		Veränderung der PBG-Konzentration im Urin	ja
	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität	ja
		Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive	ja
		Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität	ja
	Nebenwirkungen	Auftreten von UE jeglichen Grades	ja
		Auftreten von milden UE	ja
		Auftreten von moderaten UE	ja
		Auftreten von schweren UE	ja
		Auftreten von SUE	ja
		Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt habe	ja
		Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt habe	ja
		Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben	ja

a: Der Erhebungszeitraum der Endpunkte umfasste die Zeit ab Studienbeginn bis Ende der DB-Phase nach 6 Monaten.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Es wurden in der Studie ENVISION keine Endpunkte zur Nutzendimension Mortalität erhoben. Eine Dokumentation von Todesfällen erfolgte innerhalb der Nutzendimension Nebenwirkungen (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Dabei ist anzumerken, dass während der Studie keine Todesfälle aufgetreten sind (siehe auch Tabelle 4-72).

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Auftreten akuter Krankheitsattacken

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Auftretens von akuten Krankheitsattacken

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Anhand des Auftretens akuter Krankheitsattacken wurde die jährliche Attackenrate (AAR) untersucht. Hierbei handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt. Eine AHP-Attacke wird als Ereignis definiert, das alle der folgenden Kriterien erfüllt: a. Eine akute Episode neuroviszeralen Schmerzes im Abdomen, Rücken, Brustraum, den Extremitäten und/oder den Gliedmaßen. b. Ausschluss anderer medizinischer Gründe als eine Porphyrie-bedingte Attacke für diese akute Episode. c. Notwendigkeit akuter Therapiemaßnahmen. Diese umfassen die Verabreichung von Dextrose (i. v.), Hämin (i. v.), Kohlenhydraten, Analgetika (Opioide (synthetisch oder nicht-synthetische Substanzen) oder Nicht-Opioide) oder anderen Arzneimitteln, wie z. B. Antiemetika in einer Dosis oder Häufigkeit, die über das täglich übliche Porphyrie-Management hinausgehen. In der ENVISION-Studie wurden AHP-Attacken wie folgt in vier nicht überlappende Komponenten, in Abhängigkeit von der Behandlung der Attacken, unterteilt: 1. Akute Attacken, die eine Hospitalisierung erfordern: Einweisung in ein stationäres Umfeld oder eine Notaufnahme für mindestens 24 Stunden. 2. Akute Attacken, die eine dringende Notfallbehandlung erfordern: Dringender, außerplanmäßiger Besuch einer Praxis, eines Infusionszentrums oder einer Notaufnahme, der die Kriterien der zuvor beschriebenen Hospitalisierung nicht erfüllt. 3. Akute Attacken, die eine i. v. Hämin-Verabreichung im häuslichen Umfeld erfordern: Das „häusliche Umfeld“ ist als jeder Standort definiert, der nicht die Kriterien einer Hospitalisierung oder einer Notfallbehandlung erfüllt. 4. Akute Attacken, die im häuslichen Umfeld behandelt werden, jedoch keine Verabreichung von Hämin erfordern. 5. Akute Attacken, für die keine i. v. Hämin-Verabreichung erforderlich ist, die jedoch mit Kohlenhydraten oder Analgetika (Opioide oder Nicht-Opioide) behandelt werden, deren Verwendung in ihrer Dosis oder Häufigkeit über das täglich übliche Porphyrie-Management hinausgehen. Die Meldung einer akuten Attacke an das jeweilige Prüfzentrum erfolgte durch die Studienteilnehmer oder deren Betreuungsperson mittels eines elektronischen Tagebuchs über einen Zeitraum von 6 Monaten ab *Screening*. Wenn das elektronische Tagebuch nicht verfügbar war, konnten die Studienteilnehmer oder deren Betreuungsperson potenzielle AHP-Attacken auch über andere Kommunikationsmedien (z. B. Telefon oder E-Mail) an das Prüfzentren melden. Darüber hinaus konnte anderes medizinisches Personal, welches nicht an der Studie beteiligt war, potenzielle AHP-Attacken dem Prüfarzt oder dem Prüfzentrum übermitteln. Alle potenziellen AHP-Attacken wurden vom Prüfarzt beurteilt. Wurde bei der Überprüfung durch den Prüfarzt festgestellt, dass eine gemeldete potenzielle AHP-Attacke nicht mit einer protokolldefinierten Attacke übereinstimmte, wurde dies auf dem Formular zur Beurteilung des Endpunkts in einem elektronischen Erhebungsbogen (*Electronic Case Report Form*, eCRF) aufgezeichnet und ein alternativer Grund für das Ereignis angegeben (z. B. doppelter Eintrag, UE, andere).

Darstellung der Ergebnisse:

In der ENVISION-Studie stellt die Veränderung der AAR, welche sich aus den Attackenkomponenten 1-3 zusammensetzt, den primären Endpunkt dar, weshalb die Hauptanalyse des Endpunktes die Anzahl an Attacken, welche eine dieser drei Definitionen entsprechen und vom Prüfarzt bestätigt wurden, darstellt. Die Analyse des zusammengesetzten Endpunkts zur AAR erfolgte auf Basis der FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst, mittels eines negativen binomialen Regressionsmodells. Hierbei wurden pro Behandlungsarm die Gesamtzahl der entsprechenden Attacken und die Gesamtzeit des *Follow-ups* dargestellt. Es wurde die AAR mit dem entsprechenden 95 %-KI sowie das geschätzte Ratenverhältnis der jeweiligen AAR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und dem p-Wert berechnet. Zudem wurde eine *Responder*-Analyse zur Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Attacken (*Responder*-Analyse I) und mindestens einer Attacke (*Responder*-Analyse II) mit den dazugehörigen Effektschätzern RR und OR sowie die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI berechnet. Die korrespondierenden p-Werte zum RR und OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests bestimmt. Die Ermittlung der p-Werte zur Risikodifferenz erfolgte auf Basis des generalisierten linearen Modells. Des Weiteren wurde im Rahmen von TTE-Analysen die mediane Zeit bis zur ersten Attacke mit dem entsprechenden 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode sowie das dazugehörige HR mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert berechnet anhand des *Cox-proportional hazards*-Modells. Die Analysen wurden sowohl für den zusammengesetzten Endpunkt auch als auch für dessen Einzelkomponenten (Attackenkomponenten 1-3) durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen:

- Sensitivitätsanalyse I: Analyse bei Berücksichtigung diskreter bzw. separater Attacken (Attackenkomponenten 1-3)
  Zur Berücksichtigung einer potenziellen Unterschätzung der Attackenanzahl wurden analog zur Hauptanalyse alle aufgetretenen Attacken (Attackenkomponenten 1-3) analysiert, auch wenn sie an einem Tag überlappend aufgetreten sind.
- Sensitivitätsanalyse II: Analyse bei Berücksichtigung aller Attacken im zwei-Tages-Fenster (Attackenkomponenten 1-3)
  Zur Berücksichtigung einer potenziellen Überschätzung der Attackenanzahl wurden analog zur Hauptanalyse alle aufgetretenen Attacken (Attackenkomponenten 1-3) analysiert, auch über mindestens zwei Tage aufgetreten sind.
- Sensitivitätsanalyse III: Analyse aller Prüfarzt-bestätigter Attacken (Attackenkomponenten 1-4)
  Bei der Analyse wurden alle Prüfarzt-bestätigten Attacken berücksichtigt, die einer der vier Attackendefinitionen entsprachen (Attackenkomponenten 1-4). Damit wurden demnach im Vergleich zur Hauptanalyse auch Prüfarzt-bestätigte Attacken berücksichtigt, die eine andere Behandlung als mit Hämin im häuslichen Umfeld bedurften (Attackenkomponente 4).
- Sensitivitätsanalyse IV: Analyse aller Prüfarzt-bestätigter Attacken (Attackenkomponenten 1-4)
  Bei der Analyse wurden alle Attacken berücksichtigt, die einer der vier Attackendefinitionen entsprachen (Attackenkomponenten 1-4), unabhängig davon, ob sie vom Prüfarzt bestätigt wurden oder nicht. Falsch berichtete bzw. falsch dokumentierte Attacken wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Die Darstellung der Ergebnisse der zuvor genannten Sensitivitätsanalysen erfolgte analog zu jener der Hauptanalyse.

- Sensitivitätsanalyse V: Des Weiteren wurde eine Sensitivitätsanalyse aller Prüfarzt-bestätigter Attacken (Attackenkomponenten 1-4) in Bezug auf das Auftreten von patientenrelevanten intensiven Schmerzen durchgeführt. Das Einbeziehen aller Prüfarzt-bestätigter Attacken diente dazu, den Behandlungseffekt bezogen auf die Veränderung der Schmerzen und unabhängig von der letztlichen Behandlung der Attacken zu bewerten. Hierbei waren intensive Schmerzen definiert als Schmerzen, welche die Studienteilnehmer während der Prüfarzt-bestätigten Attacke im Median mit mindestens 7 Punkten auf der 11-Punkte NRS des BPI-SF bewertet haben.

Quelle: [3, 76]
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Auftreten akuter Krankheitsattacken 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung der AAR (zusammengesetzter Endpunkt)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Einzelkomponente – Attacken, die eine Hospitalisierung bedurften	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Einzelkomponente – Attacken, die eine Notfallbehandlung bedurften	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Einzelkomponente – Attacken, die eine Behandlung mit Hämin bedurften	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer, die unter den akuten Attacken litten, sowie die behandelnden Prüfärzte, welche die Attacken bestätigten, verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zu den krankheitsbedingten Attacken übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der Attackenrate schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur AAR wurden verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Dabei wurden in der Hauptanalyse sowohl die Daten des zusammengesetzten Endpunktes ausgewertet als auch analog hierzu die Daten der Einzelkomponenten. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse zum Auftreten von Prüfarzt-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurften (Hauptanalyse), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Gesamtzahl der Attacken[a]; n	**90**	**297**
AAR [95 %-KI]	3,35 [2,37; 4,74]	12,26 [9,22; 16,29]
Ratenverhältnis (Givosiran-Placebo)[b] [95 %-KI] p-Wert[c]	0,27 [0,17; 0,43] $p = 1{,}36 \times 10^{-8}$	
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Attacken[a]		
n/N (%)	24/48 (50,0)	8/46 (17,4)
RR [95 %-KI]; p-Wert[d] OR [95 %-KI]; p-Wert[d] RD [95 %-KI]; p-Wert[e]	3,13 [1,61; 6,07]; $p = 1{,}81 \times 10^{-4}$ 8,47 [2,55; 28,13]; $p = 1{,}76 \times 10^{-4}$ 34,15 [16,85; 51,45]; $p = 1{,}71 \times 10^{-4}$	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Attacke[a]		
n/N (%)	24/48 (50,0)	38/46 (82,6)
RR [95 %-KI]; p-Wert[d] OR [95 %-KI]; p-Wert[d] RD [95 %-KI]; p-Wert[e]	0,58 [0,43; 0,79]; $p = 1{,}81 \times 10^{-4}$ 0,12 [0,04; 0,39]; $p = 1{,}76 \times 10^{-4}$ -34,15 [-51,45; -16,85]; $p = 1{,}71 \times 10^{-4}$	
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke[a]		
Monate[f] [95 %-KI]	n. e. [1,23; n. e.]	0,68 [0,30; 1,33]
HR [95 %-KI]; p-Wert[g]	0,29 [0,16; 0,51]; $p = 1{,}43 \times 10^{-5}$	

Quelle: [3,4]

Die Raten, das Ratenverhältnis und die korrespondierenden Konfidenzintervalle beim Vergleich beider Behandlungsarme wurden unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der *Follow-up* Zeit als eine *offse*t-Variable.

a: Bei den Attacken handelte es sich um Prüfarzt-bestätigte Attacken, die entweder eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurften.
b: Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.
c: Der p-Wert wurde anhand des negativen binomialen Modells berechnet.
d: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
e: Die p-Werte zur Risikodifferenz wurden anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden.
f: Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Studienteilnehmer, die während der doppelblinden Studienphase keine Attacke erlebten, wurden zensiert.
g: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

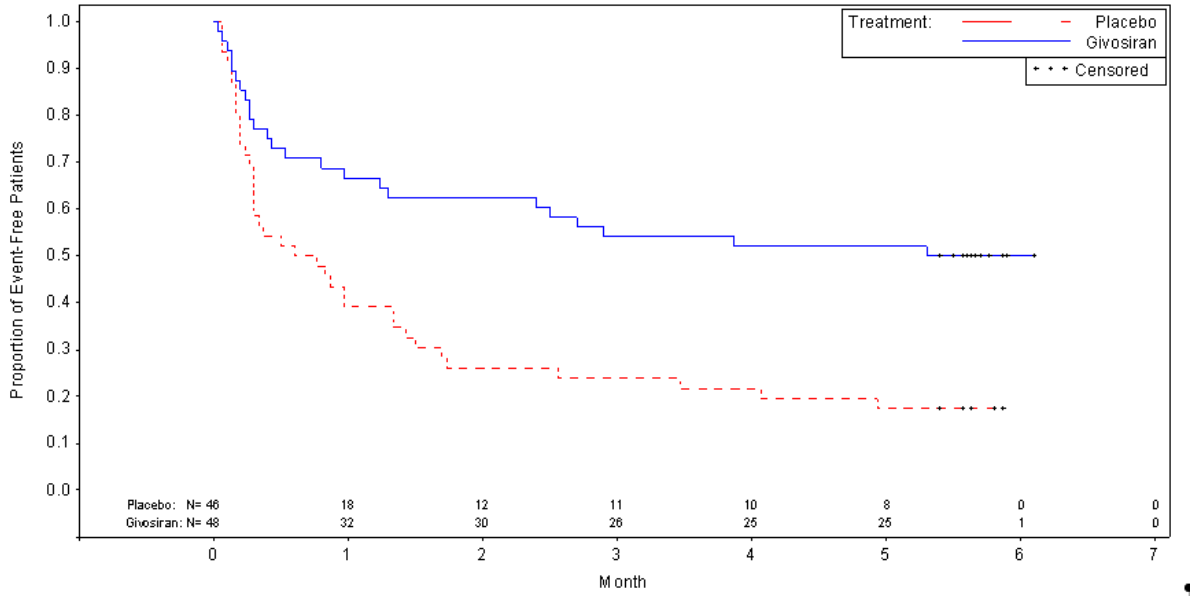

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurften (Hauptanalyse)
Quelle: [4]

Die in Tabelle 4-19 dargestellten Ergebnisse zur Hauptanalyse der Veränderung der AAR zeigen, dass währen der DB-Studienphase insgesamt mehr als dreimal so viele akute Krankheitsattacken, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurften, im Kontrollarm (n = 297) als im Givosiran-Arm (n = 90) aufgetreten sind. Die berechnete AAR lag bei Behandlung mit Givosiran bei 3,35 akuten Attacken pro Jahr, wohingegen sie im Kontrollarm mit 12,26 akuten Attacken pro Jahr fast viermal so hoch war. Das Ratenverhältnis der AAR vom Givosiran-Arm im Vergleich zum Kontrollarm lag bei 0,27 (95 %-KI: 0,17; 0,43) und belegte einen signifikanten Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm auf ($p = 1,36 \times 10^{-8}$).

Der Anteil an Studienteilnehmern ohne akute Krankheitsattacke war im Givosiran-Arm mit 50,0 % fast dreifach und damit signifikant höher als im Kontrollarm mit 17,4 % (RR [95 %-KI]: 3,13 [1,61; 6,07]; $p = 1,81 \times 10^{-4}$). Folglich war der Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einer akute Krankheitsattacke, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurfte, im Givosiran-Arm mit 50,0 % signifikant geringer als im Kontrollarm mit 82,6 % (RR [95 %-KI]: 0,58 [0,43; 0,79]; $p = 1,81 \times 10^{-4}$).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurfte, betrug im Kontrollarm 0,68 Monate. Im Givosiran-Arm hingegen konnte die mediane Zeit bis zur ersten Attacke in der DB-Studienphase noch nicht erreicht werden (Tabelle 4-19, Abbildung 4-3).

Somit belegt das berechnete HR einen signifikanten Unterschied zugunsten von Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm bezüglich des Auftretens der ersten Krankheitsattacke (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,16; 0,51]; p = 1,43 x 10^{-5}).

Die Hauptanalyse zur Veränderung der Attacken beschreibt einen zusammengesetzten Endpunkt, der sich aus drei verschiedenen Attackenkomponenten zusammensetzt (Attacken, die entweder einer Hospitalisierung, einer Notfallbehandlung oder eine Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurften). Daher werden im Folgenden in Tabelle 4-20 die Ergebnisse für die Analysen der drei einzelnen Attackenkomponenten detaillierter dargestellt.

Tabelle 4-20: Einzelkomponentenergebnisse zum Auftreten von Prüfarzt-bestätigten akuten Krankheitsattacken (Komponenten I-III) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Porphyrie-Attacken, die eine Hospitalisierung der Studienteilnehmer bedurften (Komponente I)		
Gesamtzahl der Attacken, die eine Hospitalisierung der Studienteilnehmer bedurften; n	**50**	**69**
AAR [95 %-KI]	1,74 [1,04; 2,92]	3,06 [1,90; 4,94]
Ratenverhältnis (Givosiran-Placebo)[a] [95 %-KI]	0,57 [0,28; 1,15]	
p-Wert[b]	p = 0,115	
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Attacken, die eine Hospitalisierung der Studienteilnehmer bedurften		
n/N (%)	33/48 (68,8)	18/46 (39,1)
RR [95 %-KI], p-Wert[c]	1,80 [1,21; 2,69]; p = 2,53 x 10^{-3}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[c]	3,99 [1,61; 9,89]; p = 3,15 x 10^{-3}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[d]	30,58 [11,34; 49,82]; p = 2,17 x 10^{-3}	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Attacke, die eine Hospitalisierung der Studienteilnehmer bedurfte		
n/N (%)	15/48 (31,3)	28/46 (60,9)
RR [95 %-KI], p-Wert[c]	0,50 [0,31; 0,80]; p = 2,53 x 10^{-3}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,25 [0,10; 0,62]; p = 3,15 x 10^{-3}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[d]	-30,58 [-49,82; -11,34]; p = 2,17 x 10^{-3}	
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke, die eine Hospitalisierung der Studienteilnehmer bedurfte		
Monate [95 %-KI][e]	n. e. [5,77; n. e.]	4,13 [2,30; n. e.]
Hazard Ratio [95 %-KI]	0,43 [0,23; 0,82]	
p-Wert[f]	p = 9,54 x 10^{-3}	
Porphyrie-Attacken, die eine Notfallbehandlung der Studienteilnehmer bedurften (Komponente II)		
Gesamtzahl der Attacken, die eine Notfallbehandlung der Studienteilnehmer beduften; n	**37**	**196**
AAR [95 %-KI]	1,19 [0,72; 1,97]	7,51 [5,21; 10,83]
Ratenverhältnis (Givosiran-Placebo)[a] [95 %-KI]	0,16 [0,08; 0,30]	
p-Wert[b]	p = 7,45 x 10^{-9}	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Attacken, die eine Notfallbehandlung der Studienteilnehmer bedurften		
n/N (%)	33/48 (68,8)	16/46 (34,8)
RR [95 %-KI], p-Wert[c]	2,07 [1,35; 3,17]; p = 2,94 x 10^{-4}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[c]	5,91 [2,18; 16,02]; p = 4,23 x 10^{-4}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[d]	35,32 [16,93; 53,71]; p = 2,50 x 10^{-4}	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Attacke, die eine Notfallbehandlung der Studienteilnehmer bedurfte		
n/N (%)	15/48 (31,3)	30/46 (65,2)
RR [95 %-KI], p-Wert[c]	0,46 [0,30; 0,72]; p = 2,94 x 10^{-4}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,17 [0,06; 0,46]; p = 4,28 x 10^{-4}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[d]	-35,32 [-53,71; -16,93]; p = 2,50 x 10^{-4}	
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke, die eine Notfallbehandlung der Studienteilnehmer bedurfte		
Monate [95 %-KI][e]	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [0,60; 5,27]
Hazard Ratio [95 %-KI]	0,29 [0,15; 0,54]	
p-Wert[f]	p = 1,04 x 10^{-4}	
Porphyrie-Attacken, bei denen die Studienteilnehmer eine i.v.-Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurften (Komponente III)		
Gesamtzahl der Attacken, bei denen die Studienteilnehmer eine i.v.-Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurften; n	**3**	**32**
AAR [95 %-KI]	0,01 [0,00; 1,41]	0,74 [0,11; 5,20]
Ratenverhältnis (Givosiran-Placebo)[a] [95 %-KI]	0,02 [0,00; 2,77]	
p-Wert[b]	p = 0,118	
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Attacken, die eine i.v.-Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurften		
n/N (%)	47/48 (97,9)	43/46 (93,5)
RR [95 %-KI], p-Wert[c]	1,05 [0,96; 1,14]; p = 0,272	
OR [95 %-KI]; p-Wert[c]	3,65 [0,34; 39,69]; p = 0,349	
RD [95 %-KI]; p-Wert[d]	4,59 [-3,73; 12,90]; p = 0,276	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Attacke, die eine i.v.-Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurfte		
n/N (%)	1/48 (2,1)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI], p-Wert[c]	0,30 [0,03; 2,90]; p = 0,272	
OR [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,27 [0,03; 2,98]; p = 0,349	
RD [95 %-KI]; p-Wert[d]	-4,59 [-12,90; 3,73]; p = 0,276	
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke, eine i.v.-Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurfte		
Monate [95 %-KI][e]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95 %-KI]	0,29 [0,03; 2,79]	
p-Wert[f]	p = 0,284	

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Quelle: [3, 4] Die Raten, das Ratenverhältnis und die korrespondierenden Konfidenzintervalle beim Vergleich beider Behandlungsarme wurden unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der *Follow-up* Zeit als eine *offset*-Variable. a: Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm. b: Der p-Wert wurde anhand des negativen binomialen Modells berechnet. c: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt. d: Die p-Werte zur Risikodifferenz wurden anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden. e: Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Studienteilnehmer, die während der doppelblinden Studienphase keine Attacke erlebten, wurden zensiert. f: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

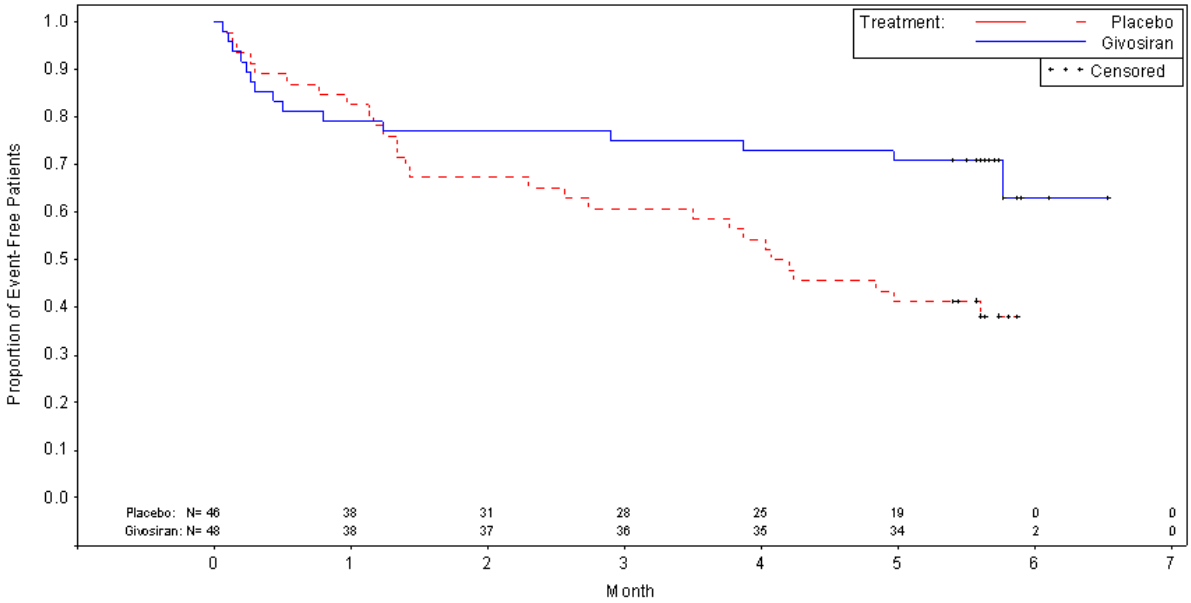

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke, die eine Hospitalisierung der Studienteilnehmer bedurfte (Einzelkomponentenanalyse I)
Quelle: [4]

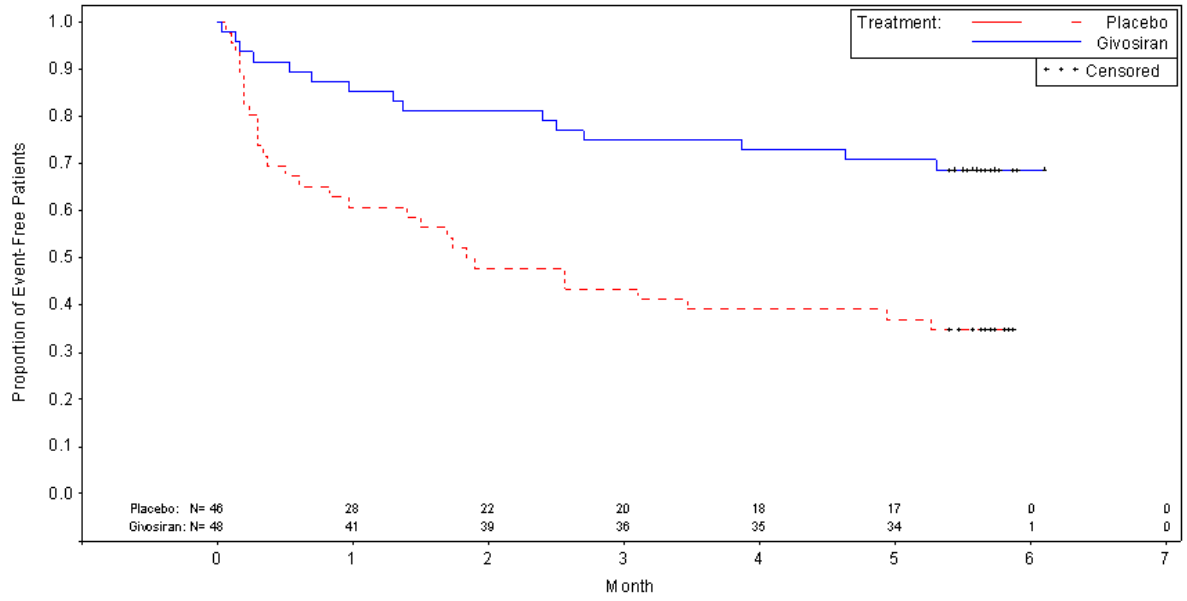

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke, die eine Notfallbehandlung der Studienteilnehmer bedurfte (Einzelkomponentenanalyse II)
Quelle: [4]

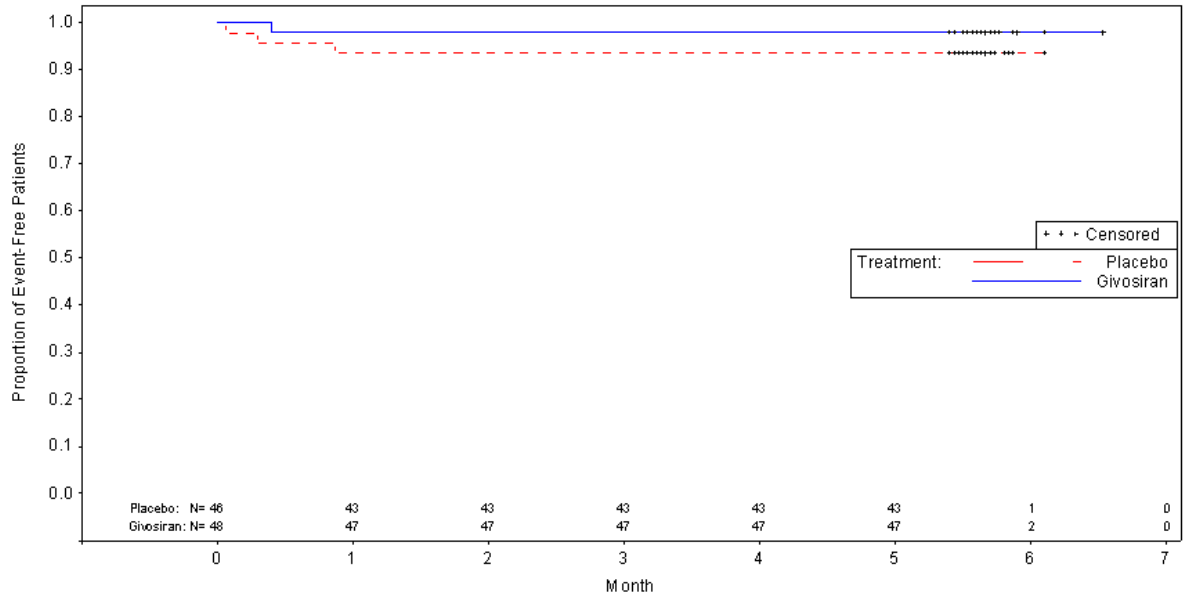

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke, die eine Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurfte (Einzelkomponentenanalyse III)
Quelle: [4]

Die Einzelauswertungen zu den Arten der Attacken, die aufaddiert als zusammengesetzter Endpunkt in Tabelle 4-19 dargestellt sind, bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Dabei konnte auch bei segregierter Analyse der einzelnen Attackenkomponenten gezeigt werden, dass im Givosiran-Arm die Anzahl der Attacken im Vergleich zum Kontrollarm geringer war. Alle berechneten AAR waren durch die Behandlung mit Givosiran konsistent geringer als im Kontrollarm. Das Ratenverhältnis bezüglich des Auftretens von Attacken, die einer Notfallbehandlung bedurften, zeigt dabei einen signifikanten Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm ($p = 7{,}45 \times 10^{-9}$). Dies spiegelt sich auch in den einzelnen *Responder*-Analysen sowie den TTE-Analysen der einzelnen Attackenkomponenten wider.

Um zusätzlich die Robustheit der Hauptanalyse aus Tabelle 4-19 zu überprüfen, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen des zusammengesetzten Endpunktes auf Basis verschiedener Operationalisierungen der Attacken durchgeführt. Dabei sollten mögliche Über- bzw. Unterschätzungen der Attacken sowie die Zählung aller Attacken, die auch potenzielle Attacken einbezieht, berücksichtigt werden. Folgende Sensitivitätsanalysen wurden hierbei durchgeführt:

- Berücksichtigung diskreter bzw. separater Attacken (Sensitivitätsanalyse I)

  Um eine potenzielle Unterschätzung der Attackenzählung, die aufgrund des 1-Tages-Zeitfensters bei der Primäranalyse zustande kommen kann, zu berücksichtigen, wurden alle diskreten Attacken gemäß der Attackenoperationalisierung analysiert, auch wenn sie an einem Tag überlappend waren. Das bedeutet, dass falls bei einem Studienteilnehmer zwei Attacken an einem Tag aufgetreten sind, diese als zwei separate Attacken in die Analyse eingingen.

- Berücksichtigung aller Attacken in einem zwei-Tage Fenster (Sensitivitätsanalyse II)

  Um eine potenzielle Überschätzung der Attackenzählung, die aufgrund des 1-Tages-Zeitfensters bei der Primäranalyse zustande kommen kann, wurden die Attacken zusätzlich auf Basis eines Zeitfensters von zwei Tagen analysiert. Das bedeutet, dass nur Attacken gezählt wurden, die über mindestens zwei Tage berichtet wurden.

- Berücksichtigung aller Prüfarzt-bestätigter Attacken (Sensitivitätsanalyse III)

  Hierbei wurden alle Prüfarzt-bestätigten Attacken berücksichtigt, inklusive jener Attacken, die eine Hospitalisierung oder eine Notfallbehandlung oder eine Behandlung mit Hämin im häuslichen Umfeld oder eine andere Behandlung als mit Hämin im häuslichen Umfeld bedurften.

- Berücksichtigung von potenziellen Attacken (Sensitivitätsanalyse IV)

  Hierbei wurden alle Attacken, sowohl Prüfarzt-bestätigte als auch Prüfarzt-nicht bestätigte Attacken, berücksichtigt. Falsch berichtete bzw. eingetragene Attacken waren jedoch von der Analyse ausgeschlossen.

Die entsprechenden Sensitivitätsanalysen zur Veränderung der AAR sind in Tabelle 4-21, Tabelle 4-22, Tabelle 4-23 und Tabelle 4-24 dargestellt.

Tabelle 4-21: Ergebnisse zum Auftreten diskreter akuter Krankheitsattacken (Sensitivitätsanalyse I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Gesamtzahl der Attacken[a]; n	90	297
AAR [95 %-KI]	3,35 [2,37; 4,74]	12,26 [9,22; 16,29]
Ratenverhältnis (Givosiran-Placebo)[b] [95 %-KI] p-Wert[c]	0,27 [0,17; 0,43] $p = 1{,}36 \times 10^{-8}$	
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Attacken[a]		
n/N (%)	24/48 (50,0)	8/46 (17,4)
RR [95 %-KI]; p-Wert[d] OR [95 %-KI]; p-Wert[d] RD [95 %-KI]; p-Wert[e]	3,13 [1,61; 6,07]; $p = 1{,}81 \times 10^{-4}$ 8,47 [2,55; 28,13]; $p = 1{,}76 \times 10^{-4}$ 34,15 [16,85; 51,45]; $p = 1{,}71 \times 10^{-4}$	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Attacke[a]		
n/N (%)	24/48 (50,0)	38/46 (82,6)
RR [95 %-KI]; p-Wert[d] OR [95 %-KI]; p-Wert[d] RD [95 %-KI]; p-Wert[e]	0,58 [0,43; 0,79]; $p = 1{,}81 \times 10^{-4}$ 0,12 [0,04; 0,39]; $p = 1{,}76 \times 10^{-4}$ -34,15 [-51,45; -16,85]; $p = 1{,}71 \times 10^{-4}$	
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke[a]		
Monate[f] [95 %-KI]	n. e. [1,23; n. e.]	0,68 [0,30; 1,33]
HR [95 %-KI]; p-Wert[g]	0,29 [0,16; 0,51]; $p = 1{,}43 \times 10^{-5}$	

Quelle: [3, 4]

Die Raten, das Ratenverhältnis und die korrespondierenden Konfidenzintervalle beim Vergleich beider Behandlungsarme wurden unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der *Follow-up* Zeit als eine *offse*t-Variable.

a: Bei den Attacken handelte es sich um Prüfarzt-bestätigte Attacken, die entweder eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurften. Traten an einem Tag pro Studienteilnehmer zwei Attacken auf, gingen diese als zwei separate Attacken in die Analyse ein.
b: Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.
c: Der p-Wert wurde anhand des negativen binomialen Modells berechnet.
d: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
e: Die p-Werte zur Risikodifferenz wurden anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden.
f: Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Studienteilnehmer, die während der doppelblinden Studienphase keine Attacke erlebten, wurden zensiert.
g: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

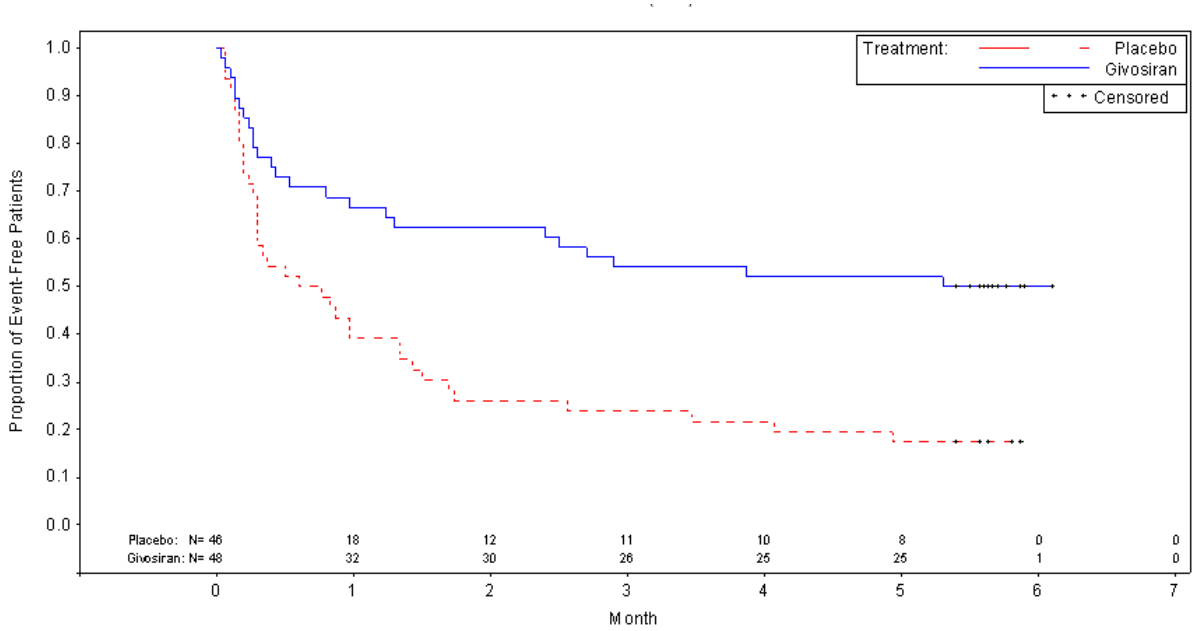

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke bei Berücksichtigung aller diskreter Attacken (Sensitivitätsanalyse I)
Quelle: [4]

Tabelle 4-22: Ergebnisse akuten Krankheitsattacken, die in einem 2-Tage-Fenster auftraten (Sensitivitätsanalyse II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Gesamtzahl der Attacken[a]; n	89	293
AAR [95 %-KI]	3,33 [2,35; 4,70]	12,11 [9,13; 16,06]
Ratenverhältnis (Givosiran-Placebo)[b] [95 %-KI] p-Wert[c]	0,27 [0,18; 0,43] $p = 1,35 \times 10^{-8}$	
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Attacken[a]		
n/N (%)	24/48 (50,0)	8/46 (17,4)
RR [95 %-KI]; p-Wert[d] OR [95 %-KI]; p-Wert[d] RD [95 %-KI]; p-Wert[e]	3,13 [1,61; 6,07]; $p = 1,81 \times 10^{-4}$ 8,47 [2,55; 28,13]; $p = 1,76 \times 10^{-4}$ 34,15 [16,85; 51,45]; $p = 1,71 \times 10^{-4}$	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Attacke[a]		
n/N (%)	24/48 (50,0)	38/46 (82,6)
RR [95 %-KI]; p-Wert[d] OR [95 %-KI]; p-Wert[d] RD [95 %-KI]; p-Wert[e]	0,58 [0,43; 0,79]; $p = 1,81 \times 10^{-4}$ 0,12 [0,04; 0,39]; $p = 1,76 \times 10^{-4}$ -34,15 [-51,45; -16,85]; $p = 1,71 \times 10^{-4}$	
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke[a]		
Monate[f] [95 %-KI]	n. e. [1,23; n. e.]	0,68 [0,30;1,33]
HR [95 %-KI]; p-Wert[g]	0,29 [0,16; 0,51] $p = 1,43 \times 10^{-5}$	

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**

Quelle: [3, 4]

Die Raten, das Ratenverhältnis und die korrespondierenden Konfidenzintervalle beim Vergleich beider Behandlungsarme wurden unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der *Follow-up* Zeit als eine *offset*-Variable.

a: Bei den Attacken handelte es sich um Prüfarzt-bestätigte Attacken, die entweder eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld bedurften. Um bei der Analyse berücksichtigt zu werden musste die Attacke bei einem Studienteilnehmer über mindestens zwei Tage berichtet worden sein.
b: Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.
c: Der p-Wert wurde anhand des negativen binomialen Modells berechnet.
d: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
e: Die p-Werte zur Risikodifferenz wurden anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden.
f: Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Studienteilnehmer, die während der doppelblinden Studienphase keine Attacke erlebten, wurden zensiert.
g: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

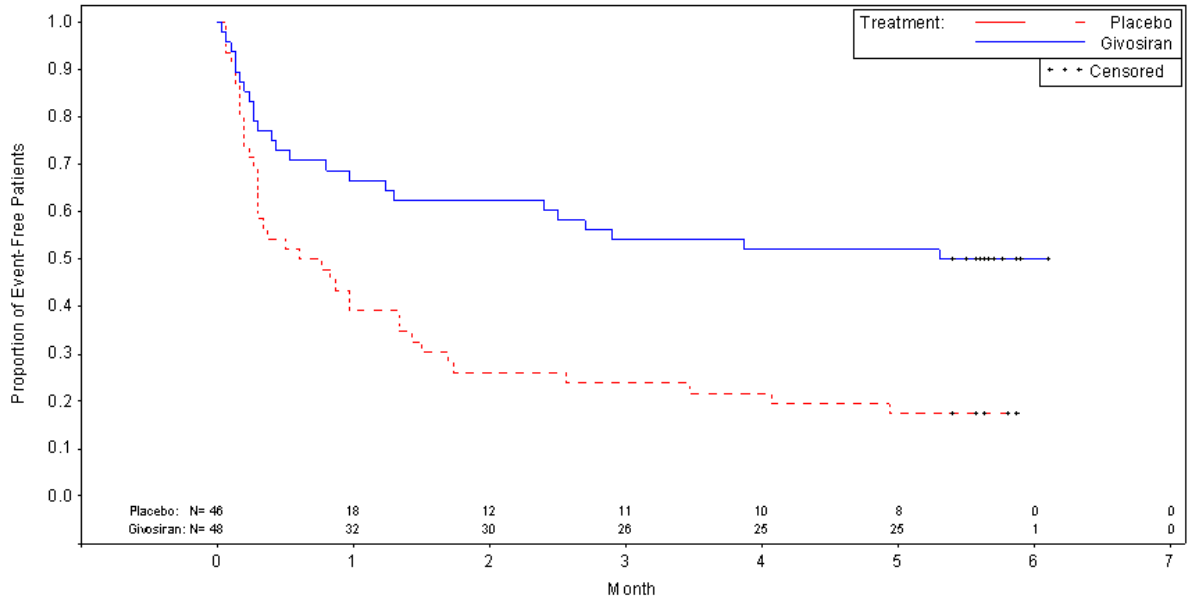

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke bei Berücksichtigung des 2-Tages-Fensters (Sensitivitätsanalyse II)
Quelle: [4]

Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Auftreten aller Prüfarzt-bestätigten akuten Krankheitsattacken (Sensitivitätsanalyse III - unter Berücksichtigung aller 4 Komponenten Prüfarzt- bestätigter Attacken) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Gesamtzahl der Attacken[a]; n	109	317
AAR [95 %-KI]	4,34 [3,23; 5,83]	13,60 [10,66; 17,36]
Ratenverhältnis (Givosiran-Placebo)[b] [95 %-KI] p-Wert[c]	0,32 [0,22; 0,47] $p = 4{,}14 \times 10^{-9}$	
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Attacken[a]		
n/N (%)	18/48 (37,5)	6/46 (13,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[b] OR [95 %-KI]; p-Wert[b] RD [95 %-KI]; p-Wert[c]	3,11 [1,38; 7,01]; $p = 3{,}02 \times 10^{-3}$ 5,48 [1,70; 17,60]; $p = 3{,}36 \times 10^{-3}$ 25,57 [8,80; 42,35]; $p = 3{,}21 \times 10^{-3}$	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Attacke[a]		
n/N (%)	30/48 (62,5)	40/46 (87,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[b] OR [95 %-KI]; p-Wert[b] RD [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,70 [0,55; 0,89]; $p = 3{,}02 \times 10^{-3}$ 0,18 [0,06; 0,59]; $p = 3{,}36 \times 10^{-3}$ -25,57 [-42,35; -8,80]; $p = 3{,}21 \times 10^{-3}$	
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke[a]		
Monate[f] [95 %-KI]	2,80 [0,97; 5,73]	0,67 [0,30; 0,97]
HR [95 %-KI]; p-Wert[g]	0,35 [0,21; 0,58] $p = 6{,}27 \times 10^{-5}$	

Quelle: [3, 4]

Die Raten, das Ratenverhältnis und die korrespondierenden Konfidenzintervalle beim Vergleich beider Behandlungsarme wurden unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der *Follow-up* Zeit als eine *offse*t-Variable.

a: Bei den Attacken handelte es sich um Prüfarzt-bestätigte Attacken, die entweder eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung, eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld oder eine Behandlung im häuslichen Umfeld ohne Hämin-Verabreichung bedurften.
b: Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.
c: Der p-Wert wurde anhand des negativen binomialen Modells berechnet.
d: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
e: Die p-Werte zur Risikodifferenz wurden anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden.
f: Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Studienteilnehmer, die während der doppelblinden Studienphase keine Attacke erlebten, wurden zensiert.
g: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

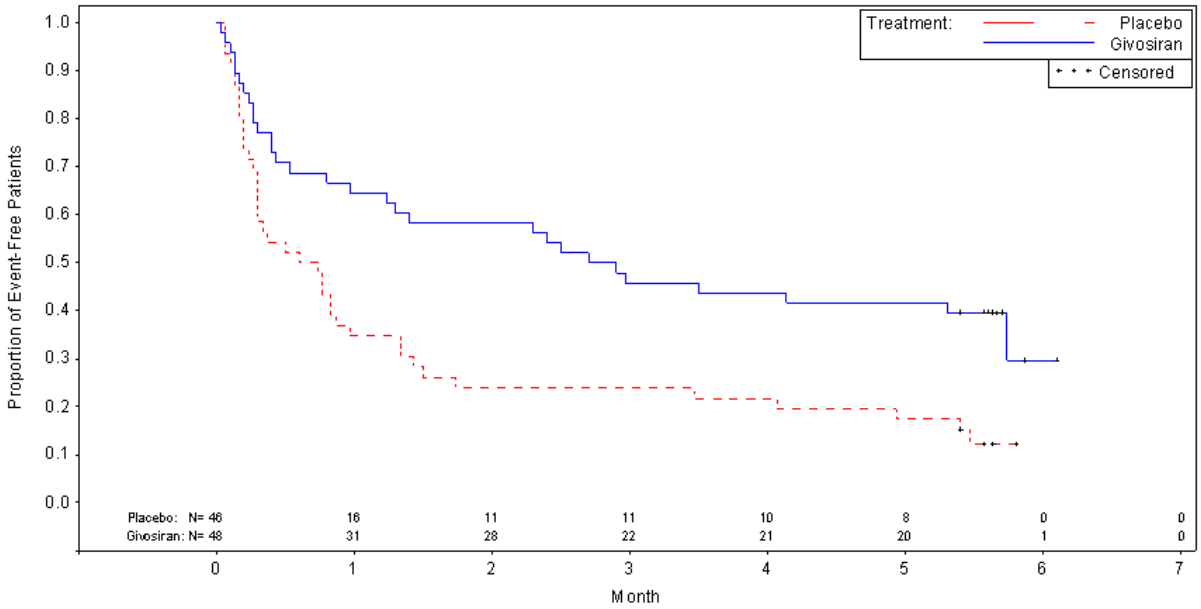

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacken, die einer der vier Attackendefinitionen entspricht (Sensitivitätsanalyse III)
Quelle: [4]

Tabelle 4-24: Ergebnisse zum Auftreten von allen, auch potenziellen akuten Krankheitsattacken (Sensitivitätsanalyse IV), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Gesamtzahl der Attacken[a]; n	135	320
AAR [95 %-KI]	6,04 [4,47; 8,16]	13,86 [10,55; 18,20]
Ratenverhältnis (Givosiran-Placebo)[b] [95 %-KI] p-Wert[c]	0,44 [0,29; 0,65] $p = 5,84 \times 10^{-5}$	
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Attacken[a]		
n/N (%)	15/48 (31,3)	5/46 (10,9)
RR [95 %-KI]; p-Wert[d] OR [95 %-KI]; p-Wert[d] RD [95 %-KI]; p-Wert[e]	3,08 [1,23; 7,73]; $p = 1,03 \times 10^{-2}$ 4,62 [1,39; 15,36]; $p = 1,13 \times 10^{-2}$ 21,29 [5,22; 37,35]; $p = 9,97 \times 10^{-3}$	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Attacke[a]		
n/N (%)	33/48 (68,8)	41/46 (89,1)
RR [95 %-KI]; p-Wert[d] OR [95 %-KI]; p-Wert[d] RD [95 %-KI]; p-Wert[e]	0,76 [0,62; 0,94]; $p = 1,03 \times 10^{-2}$ 0,22 [0,07; 0,72]; $p = 1,13 \times 10^{-2}$ -21,29 [-37,35; -5,22]; $p = 9,97 \times 10^{-3}$	
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke[a]		
Monate[f] [95 %-KI]	2,55 [0,80; 4,63]	0,67 [0,30; 0,97]
HR [95 %-KI]; p-Wert[g]	0,37 [0,23; 0,62]; $p = 1,33 \times 10^{-4}$	

Quelle: [3, 4]

Die Raten, das Ratenverhältnis und die korrespondierenden Konfidenzintervalle beim Vergleich beider Behandlungsarme wurden unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der *Follow-up* Zeit als eine *offse*t-Variable.

a: Bei den Attacken handelte es sich um Attacken, die entweder eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung, eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld oder eine Behandlung im häuslichen Umfeld ohne Hämin-Verabreichung bedurften. Die Attacken konnten sowohl Prüfarzt-bestätigt als auch Prüfarzt-unbestätigt sein.
b: Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.
c: Der p-Wert wurde anhand des negativen binomialen Modells berechnet.
d: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
e: Die p-Werte zur Risikodifferenz wurden anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden.
f: Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Studienteilnehmer, die während der doppelblinden Studienphase keine Attacke erlebten, wurden zensiert.
g: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

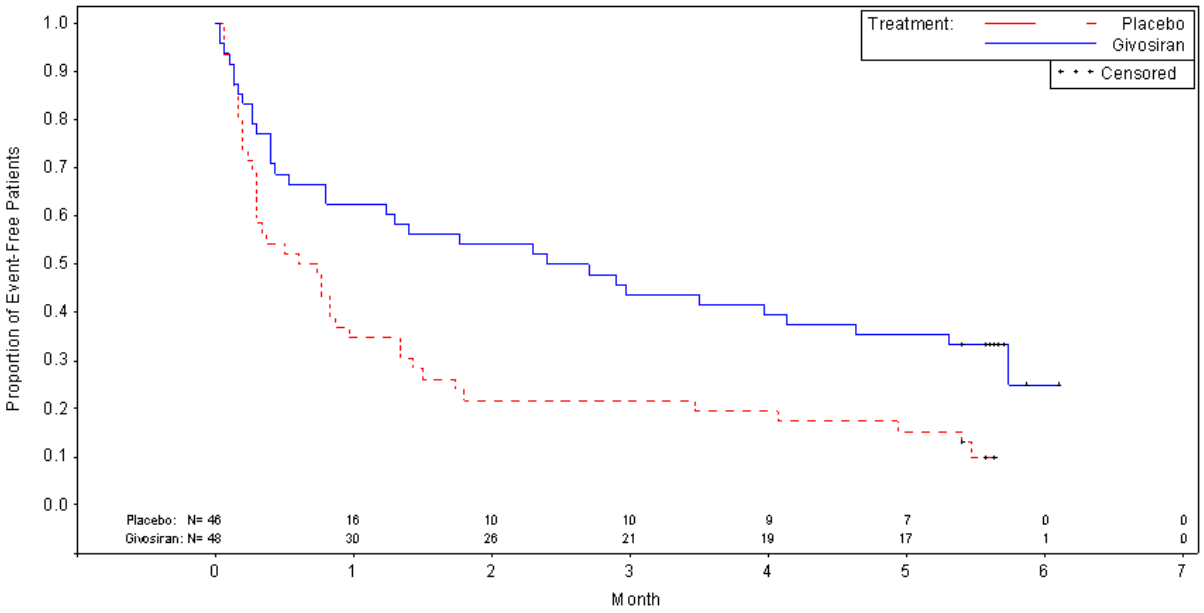

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten potenziellen Attacke, die einer der vier Attackendefinitionen entspricht (Sensitivitätsanalyse IV)
Quelle: [4]

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen I-IV bestätigen eindeutig jene der Hauptanalyse aus Tabelle 4-19, da auch bei unterschiedlicher Operationalisierung die Anzahl der Attacken bei Behandlung mit Givosiran klar geringer war als bei Behandlung im Kontrollarm. Somit belegen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen I-IV, dass bezüglich der Reduzierung der AAR der signifikante Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Kontrolltherapie auch besteht, wenn die Operationalisierung der Attacken adjustiert wird. Konsistent konnte daher für alle Sensitivitätsanalysen zu den AAR gezeigt werden, dass das Ratenverhältnis dieser bezüglich der aufgetretenen Attacken eindeutig günstiger bei Behandlung mit Givosiran ist. Dies ist auch anhand der Ergebnisse zu den *Responder*- und den TTE-Analysen zu sehen. Daher zeigen die Daten der Sensitivitätsanalysen I-IV einen klaren signifikanten Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung auf.

Des Weiteren wurden symptombezogene Analysen der Attacken durchgeführt, um den Behandlungseffekt auf das Auftreten von Attacken mit starken Schmerzen zu untersuchen. Dabei wurden die während der Attacke aufgetretenen intensiven bzw. starken Schmerzen ausgewertet, welche die Studienteilnehmer anhand der 11-Punkte NRS des BPI-SF im Median mit mindestens 7 Punkte bewertet haben. In der nachfolgenden Tabelle 4-25 wurde daher die Anzahl aller Prüfarzt-bestätigter Attacken mit starken Schmerzen (≥ 7 Punkte) pro Behandlungsarm ermittelt und zwischen den Studienarmen verglichen, um den Behandlungseffekt von Givosiran auf die Schwere der Krankheitsattacken zu bewerten.

Tabelle 4-25: Ergebnisse zum Auftreten aller Prüfarzt-bestätigten akuten Krankheitsattacken (Komponenten I-IV), die mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkten verbunden sind (Sensitivitätsanalyse V), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Attacken mit intensiven Schmerzen		
Gesamtzahl Prüfarzt-bestätigter Attacken[a]; N (%)	109	317
Gesamtzahl Prüfarzt-bestätigter Attacken[a] mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkten[b], n/N (%)	**23**/109 (21,1)	**103**/317 (32,5)
Gesamtzahl Prüfarzt-bestätigter Attacken ohne mediane Schmerzen ≥ 7 Punkten[b], n/N (%)	80/109 (73,4)	200/317 (63,1)
Gesamtzahl Prüfarzt-bestätigter Attacken ohne Angaben zur Schmerzenintensität, n/N (%)	6/109 (5,5)	14/317 (4,4)
Jährliche Rate der Prüfarzt-bestätigten Attacken mit medianen Schmerzen von ≥ 7 Punkten[b] [95 %-KI]	0,97 [0,53; 1,77]	4,28 [2,71; 6,75]
Ratenverhältnis (Givosiran-Placebo)[c] [95 %-KI] p-Wert[d]	0,23 [0,11; 0,48] p < 0,001	
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Prüfarzt-bestätigten Attacken mit medianen Schmerzen von ≥ 7 Punkten[b]		
n/N (%)	36/48 (75,0)	22/46 (47,8)
RR [95 %-KI]; p-Wert[e]	1,60 [1,13; 2,27]; p = 4,99 x 10^{-3}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[e]	3,46 [1,43; 8,38]; p = 5,70 x 10^{-3}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[f]	28,04 [9,02; 47,07]; p = 4,32 x 10^{-3}	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit min. 1 Prüfarzt-bestätigten Attacken mit medianen Schmerzen von ≥ 7 Punkten[b]		
n/N (%)	12/48 (25,0)	24/46 (52,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[e]	0,47 [0,27; 0,82]; p = 4,99 x 10^{-3}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[e]	0,29 [0,12; 0,70]; p = 5,70 x 10^{-3}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[f]	-28,04 [-47,07; -9,02]; p = 4,32 x 10^{-3}	
Mediane Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkten[b]		
(Monate)[g] [95 %-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	4,17 [1,27; n. e.]
HR [95 %-KI]; p-Wert[h]	0,33 [0,17; 0,67] p = 2,08 x 10^{-3}	

Quelle: [4]

a: Bei den Attacken handelte es sich um Prüfarzt-bestätigte Attacken, die entweder eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung, eine Hämin-Verabreichung der Studienteilnehmer im häuslichen Umfeld oder eine Behandlung im häuslichen Umfeld ohne Hämin-Verabreichung bedurften.

b: Die Schmerzintensität wurde anhand der 11-Punkte-NRS (0 Punkte = keine Schmerzen; 10 Punkte = denkbar stärkste Schmerzen) validierten Fragebogens BPI-SF erhoben. Attacken mit intensiven Schmerzen waren definiert als Attacken, wie unter Punkt a beschrieben, die im Median mit Schmerzen von mindestens 7 Punkten während der Attackenzeit einhergingen.

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
c: Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm. d: Der p-Wert wurde anhand des negativen binomialen Modells berechnet. e: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt. f: Die p-Werte zur Risikodifferenz wurden anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden. g: Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Studienteilnehmer, die während der doppelblinden Studienphase keine Attacke erlebten, wurden zensiert. h: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

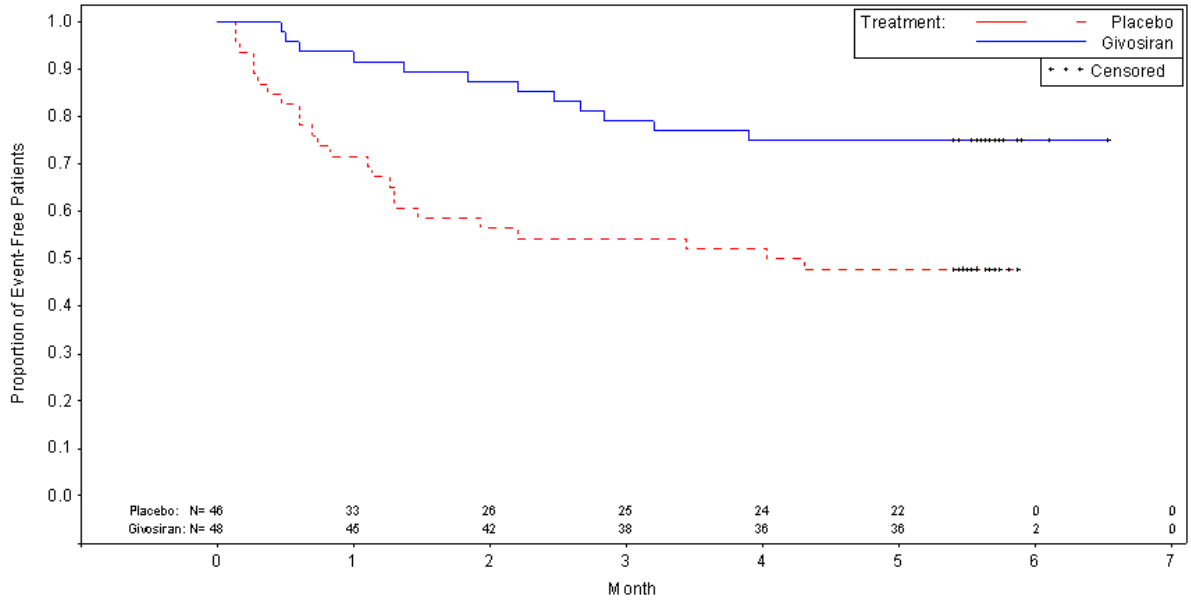

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten der ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke mit Schmerzen ≥ 7 Punkten, die einer der vier Attackendefinitionen entspricht (Sensitivitätsanalyse V)
Quelle: [4]

Die Daten in Tabelle 4-25 zeigen, dass im Kontrollarm insgesamt 103 Prüfarzt-bestätigte Attacken aufgetreten sind, bei denen die Studienteilnehmer gemäß den Angaben der 11-Punkte-NRS des BPI-SF starke Schmerzen (≥ 7 Punkte) aufwiesen. Unter Behandlung mit Givosiran wurden lediglich 23 derartiger schmerzintensiver Attacken berichtet, was beim Vergleich der beiden Behandlungsarme weniger als einem Viertel der symptombezogenen Attacken im Kontrollarm entspricht. Insgesamt zeigt sich daher auch beim Verhältnis der Raten beider Behandlungsarme bezüglich des Auftretens von schmerzintensiven Attacken ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Givosiran (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,23 [0,11; 0,48]; p < 0,001).

Während bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer des Kontrollarms mindestens eine Attacke mit intensiven Schmerzen aufgetreten ist (52,2 %), waren es im Givosiran-Arm lediglich ein Viertel der Studienteilnehmer (25,0 %).

Demnach war das Risiko, unter einer Attacke mit intensiven Schmerzen zu leiden, im Givosiran-Arm statistisch signifikant geringer als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,47 [0,27; 0,82]; p = 4,99 x 10^{-3}).

Die mediane Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke mit Schmerzen ≥ 7 Punkten betrug im Kontrollarm 4,17 Monate. Im Givosiran-Arm hingegen konnte die mediane Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten Attacke mit Schmerzen ≥ 7 Punkten in der DB-Studienphase noch nicht erreicht werden. Das berechnete HR von 0,33 und dessen p-Wert von 2,08 x 10^{-3} belegen einen signifikanten Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber jener im Kontrollarm bezüglich des Auftretens von Attacken mit intensiven Schmerzen.

Demnach belegt auch die symptombezogene Auswertung der krankheitsbedingten Attacken (Sensitivitätsanalyse V) den klaren Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.2.2 Veränderung der Verabreichungen von Hämin

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von der Veränderung der benötigten Verabreichung von Hämin

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Alle Studienteilnehmer konnten beim Auftreten von akuten Krankheitsattacken während der Studie ENVISION durch die i.v.-Verabreichung von Hämin behandelt werden. Die Veränderung der benötigten Verabreichung von Hämin wurde anhand der Bestimmung der annualisierten Tage der Gabe von Hämin evaluiert. Die Erhebung und Dokumentation der Häminverabreichung erfolgte kontinuierlich über die gesamte Dauer der DB-Studienphase (6 Monate) mittels eCRF. Darstellung der Ergebnisse: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst, mittels eines negativen binomialen Regressionsmodells. Hierbei wurden pro Behandlungsarm die Gesamtzahl der Tage einer Häminverabreichung und die Gesamtzeit des *Follow-ups* dargestellt. Es wurde die annualisierte Rate an Häminverabreichungen mit dem entsprechenden 95 %-KI sowie das geschätzte Ratenverhältnis zwischen den Behandlungsarmen mit dem dazugehörigen 95 %-KI und dem p-Wert ermittelt. Zudem wurde eine *Responder*-Analyse zur Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Tagen einer Häminverabreichung (*Responder*-Analyse I) und mindestens einem Tag einer Häminverabreichung (*Responder*-Analyse II) mit den dazugehörigen Effektschätzern RR und OR sowie die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI berechnet. Die korrespondierenden p-Werte zum RR und OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests berechnet. Die Ermittlung der p-Werte zur Risikodifferenz erfolgte auf Basis des generalisierten linearen Modells. Des Weiteren wurde anhand von TTE-analysen die mediane Zeit bis zur ersten Häminverabreichung mit dem entsprechenden 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode sowie das dazugehörige HR mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert berechnet anhand des *Cox-proportional hazards*-Modells berechnet.
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der benötigten Verabreichung von Hämin 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer, welche in der Akutsituation mit Hämin behandelt werden konnten, sowie die behandelnden Prüfärzte, welche Hämin verabreichen konnten, verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zu den Verabreichungen an Hämin übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der Attackenrate schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur Verabreichung von Hämin wurden verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor.

Fachinformationskonform durfte Hämin in der ENVISION-Studie den Studienteilnehmern nur in der Akutsituation, d.h. bei Auftreten akuter Attacken und nicht zur Vermeidung von Attacken als prophylaktische Behandlung, verabreicht werden. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der benötigten Verabreichung von Hämin für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Veränderung der benötigten Verabreichung von Hämin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Gesamtanzahl der Tage mit Häminverabreichung; n	**227**	**587**
Annualisierte Rate der Häminverabreichungen [95 %-KI]	7,37 [4,53; 12,02]	28,37 [17,43; 46,18]
Ratenverhältnis (Givosiran-Placebo)[a] [95 %-KI] p-Wert[b]	0,26 [0,13; 0,52] p < 0,001	
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Tagen einer Häminverabreichung		
n/N (%)	26/48 (54,2)	12/46 (26,1)
RR [95 %-KI], p-Wert[c] OR [95 %-KI]; p-Wert[c] RD [95 %-KI]; p-Wert[d]	2,22 [1,32; 3,74]; p = 1,51x 10^{-3} 5,12 [1,81; 14,46]; p = 1,67 x 10^{-3} 29,70 [11,35; 48,04]; p = 1,80 x 10^{-3}	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag der Häminverabreichung		
n/N (%)	22/48 (45,8)	34/46 (73,9)
RR [95 %-KI], p-Wert[c] OR [95 %-KI]; p-Wert[c] RD [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,59 [0,43; 0,83]; p = 1,51 x 10^{-3} 0,20 [0,07; 0,55]; p = 1,67 x 10^{-3} -29,70 [-48,04; -11,35]; p = 1,80 x 10^{-3}	
Mediane Zeit bis zur ersten Häminverabreichung		
Monate[e] [95 %-KI]	n. e. [2,43; n. e.]	1,38 [0,33; 3,80]
Hazard Ratio[f] [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,22; 0,66] p = 6,99 x 10^{-4}	

Quelle: [3, 4]

Die Raten, das Ratenverhältnis und die korrespondierenden Konfidenzintervalle beim Vergleich beider Behandlungsarme wurden unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der *Follow-up* Zeit als eine *offse*t-Variable.

a: Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.
b: Der p-Wert wurde anhand des negativen binomialen Modells berechnet.
c: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
d: Die p-Werte zur Risikodifferenz wurden anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden.

Studie ENVISION	Givosiran (N = 48)	Placebo (N = 46)
e: Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Studienteilnehmer, die während der doppelblinden Studienphase kein Hämin verabreicht bekommen haben, wurden zensiert. f: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

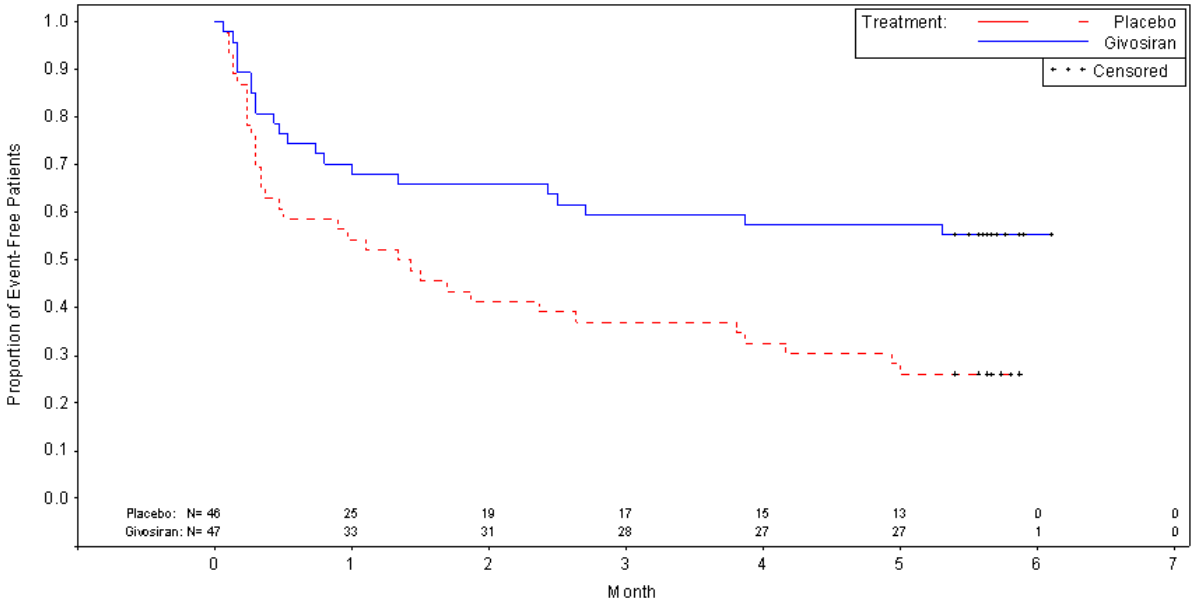

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zur ersten Verabreichung von Hämin
Quelle: [4]

Beim Vergleich der Daten beider Studienarme wird deutlich, dass die Anzahl der Tage, an denen den Studienteilnehmern Hämin verabreicht wurde, mit 227 Tagen im Givosiran-Arm rund 2,5-fach geringer war als im Kontrollarm mit insgesamt 587 Tagen. Folglich ist die annualisierte Rate der Tage mit Häminverabreichungen mit 7,37 Verabreichungen pro Jahr im Givosiran-Arm kleiner als im Kontrollarm mit 28,37 Verabreichungen pro Jahr. Insgesamt zeigt daher auch das Ratenverhältnis der Häminverabreichungen zwischen den Behandlungsarmen einen signifikanten Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber jener des Kontrollarms (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,26 [0,13; 0,52]; $p < 0,001$).

Dies signifikante Behandlungsvorteil von Givosiran spiegelt sich auch bezüglich der Anzahl an Studienteilnehmern, die während der DB-Phase keine Verabreichung von Hämin benötigten, wider: Während mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer unter Givosiran in der DB-Phase kein Hämin benötigten (54,2 %), lag der Anteil im Kontrollarm lediglich bei rund einem Viertel (26,1 %). Demnach war das Risiko, während der DB-Phase mit Hämin behandelt zu werden, im Vergleich zum Kontrollarm bei Behandlung mit Givosiran statistisch signifikant geringer (RR [95 %-KI]: 0,59 [0,43; 0,83]; $p = 1,51 \times 10^{-3}$). Die mediane Zeit bis zur ersten Verabreichung von Hämin betrug im Kontrollarm 1,38 Monate.

Im Givosiran-Arm hingegen konnte die mediane Zeit bis zur ersten Häminverabreichung in der DB-Studienphase noch nicht erreicht werden. Daher zeigt auch das berechnete HR von 0,38 und dessen p-Wert von $6{,}99 \times 10^{-4}$ einen signifikanten Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung bezüglich der Verabreichung von Hämin.

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.2.3 Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von der Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: In der Studie ENVISION erfolgte die Erhebung und Bewertung der täglichen krankheitsbedingten Schmerzen der Studienteilnehmer anhand des dritten Items des selbstberichteten Fragebogens BPI-SF. Hierbei wurden die Studienteilnehmer gebeten, die Intensität der Schmerzen, die innerhalb der letzten 24 Stunden aufgetreten waren, auf einer 11-Punkte-umfassenden NRS von 0 Punkte (keine Schmerzen) bis 10 Punkte (denkbare stärkste Schmerzen) zu bewerten. Die Dokumentation der krankheitsbedingten Schmerzen erfolgte mittels Eintrags im elektronischen Tagebuch über einen Zeitraum von 6 Monaten, beginnend ab dem Zeitpunkt des *Screenings*. Die Dokumentation und Bewertung der krankheitsbedingten Schmerzen erfolgten täglich. Für die Analyse der krankheitsbedingten Schmerzen wurden die verfügbaren täglichen Eingaben gemittelt und so wöchentliche *Scores* bestimmt. Die Berechnung der wöchentlichen *Scores* erfolgte auf Basis folgender Kriterien: • Zur Berechnung eines wöchentlichen *Scores* mussten die Studienteilnehmer die Bewertung der krankheitsbedingten Schmerzen mindestens vier Mal im elektronischen Tagebuch dokumentiert haben. • Eine unvollständige Woche wurde als eine Woche definiert, in der ein Studienteilnehmer weniger als vier Eingaben in das elektronische Tagebuch eingetragen hatte. • In einer unvollständigen Woche, in der ein oder mehrere Tage mit einer akuten Attacke verzeichnet war, wurde der wöchentliche *Score* auf Basis folgender Regeln berechnet: o Sofern mindestens ein vollständiger Eintrag zu einem Tag mit einer Attacke vorlag, wurde die wöchentliche Punktzahl als Durchschnitt der täglichen Einträge für diese Woche berechnet. o Lag kein vollständiger Eintrag zu einem Tag mit einer Attacke vor, wurde der wöchentliche *Score* unter Verwendung des Durchschnitts aller vollständigen wöchentlichen *Scores* der Wochen mit einer Attacke innerhalb desselben Behandlungszeitraums für die Studienteilnehmer berechnet. Gab es keinen vollständigen Eintrag einer Woche mit einer Attacke, wurde der wöchentliche *Score* auf Grundlage des schlechtesten wöchentlichen *Scores* innerhalb des gleichen Behandlungszeitraums für die Studienteilnehmer imputiert. • In einer unvollständigen Woche ohne Tage mit einer Attacke wurde der wöchentliche *Score* anhand der zuletzt beobachteten vollständigen Woche ohne Tage einer Attacke berechnet. Gab es keine zuletzt beobachtete vollständigen Woche ohne Tage einer Attacke, wurde eine Imputation auf Grundlage der übertragenen Basisbeobachtung vorgenommen. Wenn die Studienteilnehmer nicht selbst in der Lage waren, die eigene Schmerzbewertung zu dokumentieren, wurden deren Betreuungspersonen angewiesen, die Antwort des Studienteilnehmers im elektronischen Tagebuch festzuhalten. Darstellung der Ergebnisse: Die Analyse des Endpunktes bezüglich der Veränderung der täglichen Schmerzen wurde für die FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst, durchgeführt. Hierbei erfolgte die Auswertung zunächst, wie im SAP präspezifiziert, auf Basis des ANCOVA-Modells. Dazu wurden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer sowie MW und SD bei Studienbeginn dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Des Weiteren wurde die Veränderung der AUC über die 6-monatige DB-Studienphase gegenüber Studienbeginn sowie die durchschnittliche Änderung des wöchentlichen *Scores* gegenüber Studienbeginn berechnet. Im Rahmen dessen wurden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, die Veränderung des MW im Vergleich zu Studienbeginn inkl. SD sowie die Veränderungen der LS-MW mit dem zugehörigen SEM und 95 %-KI bestimmt. Zudem wurde die Differenz der Veränderung des LS-MW zwischen den Studienarmen mit dem dazugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert dargestellt. Ferner wurde als Effektschätzer die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit dem korrespondierenden 95 %-KI ermittelt. Zusätzlich zur Analyse der Veränderung der täglichen Schmerzen wurde *post-hoc* die Veränderung der intensiven Schmerzen untersucht. Dabei wurde je Studienarm die Anzahl der Tage mit intensiven Schmerzen, definiert als Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF, ermittelt. Zudem wurde eine *Responder*-Analyse zur Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Tagen mit intensiven Schmerzen (*Responder*-Analyse I) und mindestens einem Tag mit intensiven Schmerzen (*Responder*-Analyse II) mit den dazugehörigen Effektschätzern RR und OR sowie die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI berechnet. Die korrespondierenden p-Werte zum RR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests und zum OR auf Basis des 2-seitigen *Exact-Tests* bestimmt. Die Ermittlung der p-Werte zur Risikodifferenz erfolgte auf Basis des generalisierten linearen Modells. Des Weiteren wurde im Rahmen von TTE-Analysen die mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiven Schmerzen mit dem entsprechenden 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode sowie das dazugehörige HR mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert anhand des *Cox-proportional hazards*-Modells berechnet.
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung der krankheitsbedingten täglichen Schmerzen[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung der intensiven Schmerzen[b]	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
a: Der Endpunkt wurde anhand der 11-Punkte-NRS von Item 3 des Fragebogens BPI-SF erhoben. b: Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer, welche in der ENVISION-Studie anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF ihre Schmerzen selbst bewertet haben und damit die Endpunkterheber darstellten, als auch die behandelnden Ärzte bezüglich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zur Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Bei der Auswertung zur Veränderung der intensiven Schmerzen handelt es sich um eine *post-hoc* definierte Analyse.

Darüber hinaus liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analysen der krankheitsbedingten Schmerzen schließen lassen können.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen wurden von den verblindeten Studienteilnehmern selbst erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der täglichen Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA)

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Wöchentlicher Score bei Studienbeginn		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Mittelwert (SD)	2,97 (2,30)	3,74 (2,23)
AUC[a]		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Veränderung des Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SD)	-10,63 (29,14)	-2,26 (32,28)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	-12,06 (4,34) [-20,69; -3,43]	-0,27 (4,46) [-9,13; 8,60]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[b] [95 %-KI]	-11,80 [-24,15; 0,56]	
p-Wert	p = 0,061	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,39 [-0,80; 0,02]	
Änderung des wöchentlichen Scores gegenüber Studienbeginn		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Veränderung des Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SD)	-0,47 (1,29)	-0,10 (1,43)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	-0,53 (0,19) [-0,92; -0,15]	-0,01 (0,20) [-0,41; 0,38]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[b] [95 %-KI]	-0,52 [-1,07; 0,03]	
p-Wert	p = 0,063	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,39 [-0,80; 0,02]	

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Quelle: [3, 4] Die LS-Mittelwertsveränderungen im Vergleich zu Studienbeginn sowie die Unterschiede in den LS-Mittelwerten zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden SEM sowie 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des ANCOVA-Modells berechet, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und der korrespondiere wöchentliche Symptom-*Score* zu Studienbeginn als Kovariate berücksichtigt wurden. a: Die AUC-Auswertung über die 6 Monate der DB-Studienphase basiert auf der Veränderung der wöchentlichen Mittelwerte der *Scores* ab Studienbeginn. Fehlende wöchentliche Mittelwerte der *Scores* wurden imputiert. b: Verglichen wird der Effekt von Givosiran mit jenem der Behandlung im Kontrollarm (Givosiran vs. Placebo). Eine negative Differenz impliziert einen Behandlungsvorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zu Studienbeginn betrug der wöchentliche *Score* der krankheitsbedingten Schmerzen im Givosiran-Arm 2,97 Punkte und im Kontrollarm 3,74 Punkte. Sowohl durch die AUC-Auswertung über die 6-monatige DB-Studienphase, die auf der Veränderung der wöchentlichen Mittelwerte basiert, als auch durch die Auswertung der Änderung der wöchentlichen *Scores* im Vergleich zu Studienbeginn, konnte in beiden Armen eine leichte Verringerung der krankheitsbedingten Schmerzen verzeichnet werden. In der AUC-Auswertung betrugen die Veränderungen der LS-Mittelwerte -12,06 Punkte (Givosiran) bzw. -0,27 Punkte (Kontrollarm) und in der Auswertung der Änderung des wöchentlichen *Scores* -0,53 Punkten (Givosiran) bzw. -0,01 Punkten (Kontrollarm). Bei Vergleich der Veränderungen der LS-Mittelwerte lag die Differenz zwischen den Studienarmen bei beiden Analysen im negativen Wertebereich, was auf einen numerischen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms hindeutet. Dieser Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen war jedoch weder statistisch signifikant noch klinisch relevant.

Bei der präspezifizierten Analyse zur Veränderung der täglichen Schmerzen (Tabelle 4-31) wurden gemäß SAP alle BPI-SF-Daten pro Studienteilnehmer zu wöchentlichen *Scores* gemittelt. Diese wöchentlichen *Score*s pro Studienteilnehmer wurden wiederum zu einem wöchentlichen *Score* je Studienarm gemittelt, anhand dessen AUC- und LS-Mittelwertsberechnungen durchgeführt wurden. Das charakteristische Hauptsymptom bei AHP-Patienten, insbesondere in der Akutsituation, ist das Auftreten von intensiven Schmerzen. Akute Attacken von AHP-Patienten sind sehr individuell, unvorhersehbar und treten in unregelmäßigen Zeitabständen auf. Als Konsequenz können einzelne Ereignisse mit intensiven Schmerzen in den Auswertungen, die auf der Bildung von wöchentlichen Mittelwerts-*Scores* basieren, nicht adäquat sichtbar gemacht werden. Daher wurde zusätzlich zur Veränderung der täglichen Schmerzen auch die Veränderung von intensiven Schmerzen untersucht. Dabei waren Ereignisse intensiver Schmerzen als Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkten, gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF, definiert. Die Ergebnisse zur Veränderung der intensiven Schmerzen sind in der nachfolgenden Tabelle 4-32 dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung der intensiven Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Anzahl der Tage mit Schmerzen ≥ 7Punkten		
n	660	1123
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Tagen mit Schmerzen ≥ 7 Punkten		
Innerhalb der DB-Phase (Monat 1 bis Monat 6); n/N (%)	23/48 (47,9)	9/46 (19,6)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	2,54 [1,33; 4,83]; p = 2,44 x 10^{-3}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	4,33 [1,65; 11,41]; p = 3,84 x 10^{-3}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[c]	29,37 [10,97; 47,77]; p = 2,08 x 10^{-3}	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Schmerzen ≥ 7 Punkten		
Innerhalb der DB-Phase (Monat 1 bis Monat 6); n/N (%)	25/48 (52,1)	37/46 (80,4)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,63 [0,47; 0,86]; p = 2,44 x 10^{-3}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,23 [0,09; 0,61]; p = 3,84 x 10^{-3}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[c]	-29,37 [-47,77; -10,97]; p = 2,08 x 10^{-3}	
Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit Schmerzen ≥ 7 Punkten		
Monate [95 %-KI][d]	3,68 [1,02; n. e.]	0,38 [0,10; 0,89]
HR [95 %-KI][e]	0,44 [0,26; 0,73]	
p-Wert[e]	p = 1,44 x 10^{-3}	

Quelle: [4]
a: Die p-Wert zum RR wurde anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
b: Der p-Wert zum OR wurde anhand des 2-seitigen *Exact-Tests* berechnet.
c: Der p-Wert zur RD wurde anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden..
d: Die mediane Zeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden dabei zensiert.
e: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Anzahl der Tage mit intensiven Schmerzen ≥ 7 Punkte innerhalb der 6-monatigen DB-Phase betrug im Givosiran-Arm insgesamt 660 Tage und im Kontrollarm 1123 Tage. Der Anteil der Studienteilnehmer, die an keinem Tag intensive Schmerzen erlebten (*Responder*-Analyse I), war im Givosiran-Arm mit 47,9 % mehr als doppelt so hoch als im Kontrollarm mit 19,6 % (RR [95 %-KI]: 2,54, [1,33; 4,83]; p = 2,44 x 10^{-3}). Der signifikante sowie klinisch relevante Behandlungsvorteil von Givosiran zeigte sich analog auch anhand der *Repsonder*-Analyse II zum Anteil an Studienteilnehmern mit mindetstens einem Tag intensiver Schmerzen ≥ 7 Punkten (RR [95 %-KI]: 0,63 [0,47; 0,86]; p = 2,44 x 10^{-3}).

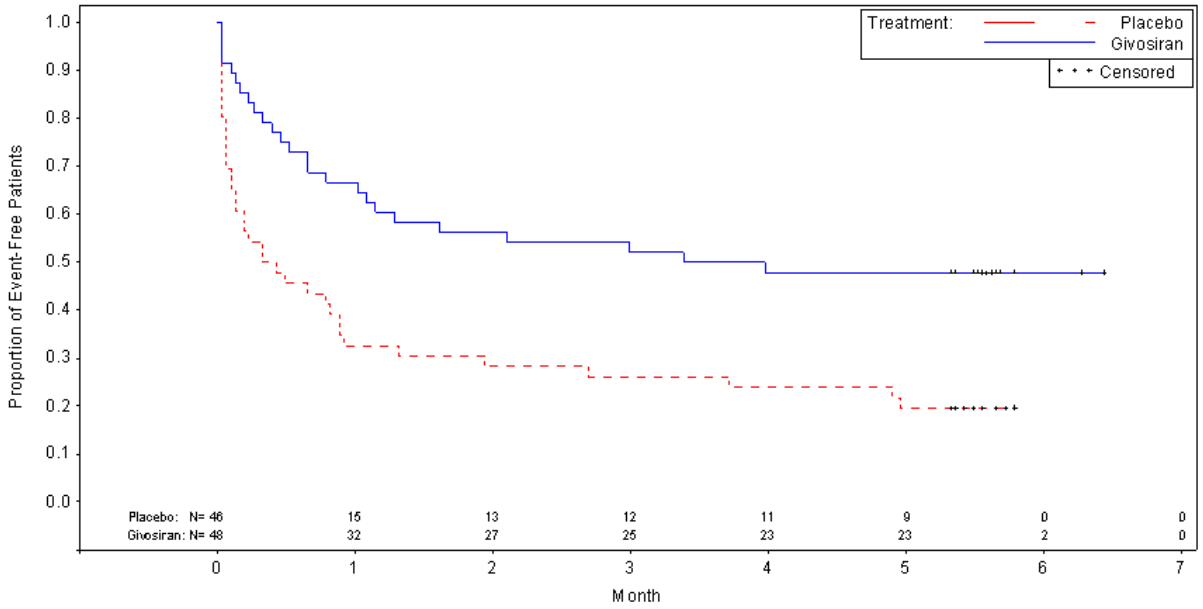

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit intensiven Schmerzen (≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF)
Quelle: [4]

Die mediane Zeit bis zum ersten Tag mit Schmerzen ≥ 7Punkten betrug im Givosiran-Arm 3,68 Monate, während im Kontrollarm bereits nach 0,38 Monaten der erste Tag mit intensiven Schmerzen auftrat. Anhand des berechneten HR wird deutlich, dass es sich hierbei um einen signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung (HR [95 -KI]: 0,44 [0,26, 0,73]; p = 1,44 x 10^{-3}) handelt.

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.2.4 Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von der Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Die Erhebung und Bewertung der täglichen krankheitsbedingten Erschöpfung der Studienteilnehmer erfolgte anhand des dritten Items des selbstberichteten Fragebogens BFI-SF. Hierbei wurden die Studienteilnehmer gebeten, die Intensität der Erschöpfung, die innerhalb der letzten 24 Stunden aufgetreten war, auf einer 11-Punkte-umfassenden NRS von 0 Punkten (keine Erschöpfung) bis 10 Punkten (denkbare stärkste Erschöpfung) zu bewerten. Die Dokumentation der krankheitsbedingten Erschöpfung erfolgte mittels Eintrag im elektronischen Tagebuch über einen Zeitraum von 6 Monaten, beginnend ab dem Zeitpunkt des *Screenings*. Die Dokumentation und Bewertung der krankheitsbedingten Erschöpfung erfolgten täglich. Für die Analyse der krankheitsbedingten Erschöpfung wurden die verfügbaren täglichen Eingaben gemittelt und so wöchentliche *Scores* bestimmt. Die Berechnung der *Scores* erfolgte auf Basis folgender Kriterien: • Zur Berechnung eines wöchentlichen *Scores* mussten die Studienteilnehmer die Bewertung der krankheitsbedingten Erschöpfung mindestens vier Mal im elektronischen Tagebuch dokumentiert haben. • Eine unvollständige Woche wurde als eine Woche definiert, in der die Studienteilnehmer weniger als vier Eingaben in das elektronische Tagebuch eingetragen hatten. • In einer unvollständigen Woche, in der ein oder mehrere Tage mit einer akuten Attacke verzeichnet wurden, wurde der wöchentliche *Score* auf Basis folgender Regeln berechnet: o Sofern mindestens ein vollständiger Eintrag zu einem Tag mit einer Attacke vorlag, wurde die durchschnittliche wöchentliche Punktzahl als Durchschnitt der täglichen Einträge für diese Woche berechnet. o Lag kein vollständiger Eintrag zu einem Tag mit einer Attacke vor, wurde der wöchentliche *Score* unter Verwendung des Durchschnitts aller vollständigen wöchentlichen *Scores* der Wochen mit einer Attacke innerhalb desselben Behandlungszeitraums für die Studienteilnehmer berechnet. Gab es keinen vollständigen Eintrag einer Woche mit einer Attacke, wurde der wöchentliche Score auf Grundlage des schlechtesten wöchentlichen *Scores* innerhalb des gleichen Behandlungszeitraums für die Studienteilnehmer imputiert. • In einer unvollständigen Woche ohne Tage mit einer Attacke wurde der wöchentliche *Score* anhand der zuletzt beobachteten vollständigen Woche ohne Tage einer Attacke berechnet. Gab es keine zuletzt beobachtete vollständigen Woche ohne Tage einer Attacke, wurde eine Imputation auf Grundlage der übertragenen Basisbeobachtung vorgenommen. Wenn Studienteilnehmer nicht selbst in der Lage waren, die eigene Bewertung der krankheitsbedingten Erschöpfung zu dokumentieren, wurden deren Betreuungspersonen angewiesen, die Antwort der Studienteilnehmer im elektronischen Tagebuch festzuhalten. Darstellung der Ergebnisse: Die Auswertung der Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung wurde für die FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst, durchgeführt. Hierbei wurden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer sowie MW und SD bei Studienbeginn dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Des Weiteren wurde die Veränderung der AUC über die 6-monatige DB-Studienphase gegenüber Studienbeginn sowie die durchschnittliche Änderung des wöchentlichen *Scores* gegenüber Studienbeginn berechnet. Im Rahmen dessen wurden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, die Veränderung des MW im Vergleich zu Studienbeginn inkl. SD sowie die Veränderungen der LS-MW mit dem zugehörigen SEM und 95 %-KI bestimmt. Zudem wurde die Differenz der Veränderung des LS-MW zwischen den Studienarmen mit dem dazugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert dargestellt. Ferner wurde als Effektschätzer die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit dem korrespondierenden 95 %-KI ermittelt. Zusätzlich zur Analyse der Veränderung der täglichen Erschöpfung wurde *post-hoc* die Veränderung der intensiven Erschöpfung untersucht. Dabei wurde je Studienarm die Anzahl der Tage mit intensiver Erschöpfung, definiert als Tage mit medianer Erschöpfung ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF, ermittelt. Zudem wurde eine *Responder*-Analyse zur Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Tagen mit intensiver Erschöpfung (*Responder*-Analyse I) und mindestens einem Tag mit intensiver Erschöpfung (*Responder*-Analyse II) mit den dazugehörigen Effektschätzern RR und OR sowie die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI berechnet. Die korrespondierenden p-Werte zum RR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests und zum OR auf Basis des 2-seitigen *Exact-Tests* bestimmt. Die Ermittlung der p-Werte zur Risikodifferenz erfolgte auf Basis des generalisierten linearen Modells. Des Weiteren wurde im Rahmen von TTE-Analysen die mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiver Erschöpfung mit dem entsprechenden 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode sowie das dazugehörige HR mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert anhand des *Cox-proportional hazards*-Modells berechnet
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung der täglichen Erschöpfung[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung der intensiven Erschöpfung[b]	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

a: Der Endpunkt wurde anhand der 11-Punkte-NRS von Item 3 des Fragebogens BFI-SF erhoben.
b: Tage mit medianer Erschöpfung ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer, welche in der ENVISION-Studie anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF ihre Erschöpfung selbst bewertet haben und damit die Endpunkterheber darstellten, als auch die behandelnden Ärzte bezüglich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zur Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Bei der Auswertung zur Veränderung der intensiven Erschöpfung handelt es sich um eine *post-hoc* definierte Analyse.

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der krankheitsbedingten Erschöpfung schließen lassen können.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung wurden von den verblindeten Studienteilnehmern selbst erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung der täglichen Erschöpfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA)

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Wöchentlicher Score bei Studienbeginn		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Mittelwert (SD)	4,13 (2,58)	4,70 (2,34)
AUC[a]		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Veränderung des Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SD)	-8,78 (31,99)	-4,98 (31,99)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	-10,46 (4,35) [-19,10; -1,83]	-3,68 (4,46) [-12,54; 5,18]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[b] [95 %-KI]	-6,79 [-19,09; 5,51]	
p-Wert	p = 0,276	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,23 [-0,63; 0,18]	
Änderung des wöchentlichen Scores gegenüber Studienbeginn		
n/N (%)	48/48 (100)	46/46 (100)
Veränderung des Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SD)	-0,40 (1,42)	-0,22 (1,42)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	-0,47 (0,19) [-0,86; -0,09]	-0,16 (0,20) [-0,55; 0,24]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[b] [95 %-KI]	-0,31 [-0,86; 0,24]	
p-Wert	p = 0,259	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,23 [-0,64; 0,17]	

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Quelle: [3, 4] Die LS-Mittelwertsveränderungen im Vergleich zu Studienbeginn sowie die Unterschiede in den LS-Mittelwerten zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des ANCOVA-Modells berechet, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und der korrespondiere wöchentliche Symptom-*Score* zu Studienbeginn als Kovariate berücksichtigt wurden. a: Die AUC-Auswertung über die 6 Monate der DB-Studienphase basiert auf der Veränderung der wöchentlichen Mittelwerte der *Scores* ab Studienbeginn. Fehlende wöchentliche Mittelwerte der *Scores* wurden imputiert. b: Verglichen wird der Effekt von Givosiran mit jenem der Behandlung im Kontrollarm (Givosiran vs. Placebo). Eine negative Differenz impliziert einen Behandlungsvorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der wöchentliche *Score* der krankheitsbedingten Erschöpfung betrug im Givosiran-Arm zu Studienbeginn 4,13 Punkte und im Kontrollarm 4,70 Punkte. Anhand der Veränderung der LS-Mittelwerte konnte in beiden Behandlungsarmen sowohl mittels der AUC-Auswertung (Givosiran-Arm: -10,46 Punkte; Kontrollarm: -3,68 Punkte) als auch anhand der Auswertung der durchschnittlichen Änderung des wöchentlichen Scores (Givosiran-Arm: -0,47 Punkte; Kontrollarm: -0,16 Punkte) eine Verringerung der krankheitsbedingten Erschöpfung für beide Studienarme nach 6 Monate Studienbehandlung beobachtet werden. Beim Vergleich der Studienarme betrug daher die Differenz der LS-Mittelwertsveränderung -6,79 Punkte (AUC-Auswertung) bzw.-0,31 Punkte (Veränderung der *Scores*) ergaben, was einen Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm bezüglich der Verringerung der krankheitsbedingten Erschöpfung impliziert. Die korrespondierenden p-Werte sowie die Auswertungen zum *Hedges' g* zeigen jedoch, dass der positive Behandlungseffekt von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung weder statistisch signifikant noch klinisch relevant war.

Die Analyse zur Veränderung der täglichen krankheitsbedingten Erschöpfung (Tabelle 4-35) erfolgte, wie im SAP präspezifiziert, auf Basis von gemittelten wöchentlichen *Scores,* die sich aus den BFI-SF-Daten pro Studienteilnehmer zusammensetzten. Die wöchentlichen *Score*s pro Studienteilnehmer wurden anschließend zu einem wöchentlichen *Score* je Studienarm gemittelt und mittels AUC- und LS-Mittelwertsberechnungen analysiert. AHP-Patienten leiden unter akut auftretenden Attacken, die durch eine vielfältige Symptomatik gekennzeichnet sein können. Intensive Erschöpfung zählt zu den Hauptsymptomen einer akut auftretenden AHP-bedingten Attacke. Das Auftreten und Ausmaß einer akuten Attacke kann dabei jedoch stark zwischen einzelnen Patienten variieren und ist nicht vorhersehbar, sodass die Bildung von wöchentlichen Mittelwerts-*Scores* nicht geeignet ist, einzelne Ereignisse mit intensiver Erschöpfung adäquat abzubilden. Aus diesem Grund wurde zusätzlich zur Veränderung der täglichen Erschöpfung, auch die Veränderung intensiver Erschöpfung dargestellt. Intensive Erschöpfung wurde dabei als Tage mit medianer Erschöpfung ≥ 7 Punkte, gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF, definiert. Die Ergebnisse zur Veränderung der intensiven Erschöpfung sind in Tabelle 4-36 dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Veränderung intensiver Erschöpfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Anzahl der Tage mit Erschöpfung ≥ 7 Punkten		
n	1264	1342
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Tagen mit Erschöpfung ≥ 7 Punkten		
Innerhalb der DB-Phase (Monat 1 bis Monat 6); n/N (%)	13/48 (27,1)	7/46 (15,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,83 [0,79; 4,23]; p = 0,151	
OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	2,14 [0,76; 6,04]; p = 0,211	
RD [95 %-KI]; p-Wert[c]	12,15 [-4,72; 29,02]; p = 0,156	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Erschöpfung ≥ 7Punkten		
Innerhalb der DB-Phase (Monat 1 bis Monat 6); n/N (%)	35/48 (72,9)	39/46 (84,8)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,86 [0,69; 1,06]; p = 0,151	
OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,47 [0,17; 1,32]; p = 0,211	
RD [95 %-KI]; p-Wert[c]	-12,15 [-29,02; 4,72]; p = 0,156	
Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit Erschöpfung ≥ 7 Punkten		
Monate [95 %-KI][d]	0,71 [0,13; 1,31]	0,31 [0,10; 0,89]
HR [95 %-KI][e]	0,74 [0,47; 1,17]	
p-Wert[e]	p = 0,191	

Quelle: [4]
a: Die p-Wert zum RR wurde anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
b: Der p-Wert zum OR wurde anhand des 2-seitigen *Exact-Tests* berechnet.
c: Der p-Wert zur RD wurde anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden..
d: Die mediane Zeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden dabei zensiert.
e: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Innerhalb der 6-monatigen DB-Phase war die Anzahl der Tage mit Erschöpfung ≥ 7 Punkten mit 1264 Tagen Givosiran-Arm und 1342 Tagen in etwa vergleichbar, wenngleich numerisch zum Vorteil von Givosiran. Auch die *Responder*-Analysen zur Anzahl an Studienteilnehmern mit 0 Tagen (*Responder*-Analyse I) bzw. mindestens einem Tag mit Erschöpfung ≥ 7 Punkten (*Responder*-Analyse II) implizierten einen numerischen, jedoch nicht signifikanten Vorteil von Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum ersten Tag mit Erschöpfung ≥ 7 Punkten betrug im Givosiran-Arm 0,71 Monate, im Kontrollarm hingegen nur 0,38 Monate. Auch das berechnete HR von 0,74 impliziert einen numerischen Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung bezüglich der Veränderung der intensiven Erschöpfung. Dieser ist jedoch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,74 80,47; 1,17], p = 0 0,191).

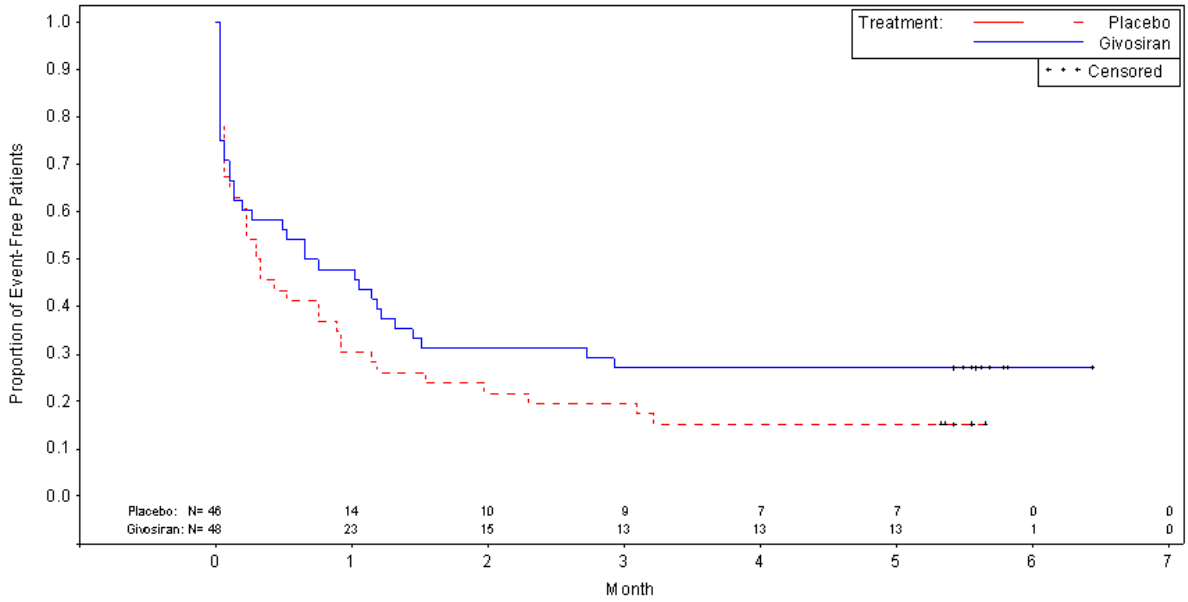

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit intensiver Erschöpfung (≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF)
Quelle: [4]

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.2.5 Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von der Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Die Erhebung und Bewertung der krankheitsbedingten Übelkeit der Studienteilnehmer erfolgte selbstberichtend anhand einer 11-Punkte-NRS. Hierbei wurden die Studienteilnehmer gebeten, die Intensität der Übelkeit, die innerhalb der letzten 24 Stunden aufgetreten war, mittels der NRS zwischen 0 Punkten (keine Übelkeit) bis 10 Punkten (denkbare stärkste Übelkeit) zu bewerten. Die Erhebung und Dokumentation der krankheitsbedingten Übelkeit erfolgten ab dem Zeitpunkt des *Screenings* über einen Zeitraum von 6 Monaten mittels eines Eintrags im elektronischen Tagebuch. Die Dokumentation und Bewertung der krankheitsbedingten Übelkeit erfolgten täglich. Für die Analyse der krankheitsbedingten Übelkeit wurden die verfügbaren täglichen Eingaben gemittelt und so wöchentliche *Scores* bestimmt. Die Berechnung der *Scores* erfolgte auf Basis folgender Kriterien: • Zur Berechnung eines wöchentlichen *Scores* mussten die Studienteilnehmer die Bewertung der krankheitsbedingten Übelkeit mindestens vier Mal im elektronischen Tagebuch dokumentiert haben. • Eine unvollständige Woche wurde als eine Woche definiert, in der die Studienteilnehmer weniger als vier Eingaben in das elektronische Tagebuch eingetragen hatte: • In einer unvollständigen Woche, in der ein oder mehrere Tage mit einer akuten Attacke verzeichnet wurden, wurde der wöchentliche *Score* auf Basis folgender Regeln berechnet: o Sofern mindestens ein vollständiger Eintrag zu einem Tag mit einer Attacke vorlag, wurde die durchschnittliche wöchentliche Punktzahl als Durchschnitt der täglichen Einträge für diese Woche berechnet. o Lag kein vollständiger Eintrag zu einem Tag mit einer Attacke vor, wurde der wöchentliche *Score* unter Verwendung des Durchschnitts aller vollständigen wöchentlichen *Scores* der Wochen mit einer Attacke innerhalb desselben Behandlungszeitraums für die Studienteilnehmer berechnet. Gab es keinen vollständigen Eintrag einer Woche mit einer Attacke, wurde der wöchentliche *Score* auf Grundlage des schlechtesten wöchentlichen *Scores* innerhalb des gleichen Behandlungszeitraums für die Studienteilnehmer imputiert. • In einer unvollständigen Woche ohne Tage mit einer Attacke wurde der wöchentliche *Score* anhand der zuletzt beobachteten vollständigen Woche ohne Tage einer Attacke berechnet. Gab es keine zuletzt beobachtete vollständigen Woche ohne Tage einer Attacke, wurde eine Imputation auf Grundlage der übertragenen Basisbeobachtung vorgenommen. Wenn Studienteilnehmer nicht selbst in der Lage waren, die eigene Bewertung der krankheitsbedingten Übelkeit zu dokumentieren, wurden deren Betreuungspersonen angewiesen, die Antwort der Studienteilnehmer im elektronischen Tagebuch festzuhalten. Darstellung der Ergebnisse: Die Auswertung der Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit wurde für die FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst, durchgeführt. Hierbei erfolgte die Auswertung zunächst, wie im SAP präspezifiziert, auf Basis des ANCOVA-Modells. Hierbei wurden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer sowie MW und SD bei Studienbeginn dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Des Weiteren wurde die Veränderung der AUC über die 6-monatige DB-Studienphase gegenüber Studienbeginn sowie die durchschnittliche Änderung des wöchentlichen *Scores* gegenüber Studienbeginn berechnet. Im Rahmen dessen wurden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, die Veränderung des MW im Vergleich zu Studienbeginn inkl. SD sowie die Veränderungen der LS-MW mit dem zugehörigen SEM und 95 %-KI bestimmt. Zudem wurde die Differenz der Veränderung des LS-MW zwischen den Studienarmen mit dem dazugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert dargestellt. Ferner wurde als Effektschätzer die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit dem korrespondierenden 95 %-KI ermittelt. Zusätzlich zur Analyse der Veränderung der täglichen Übelkeit wurde *post-hoc* die Veränderung der intensiven Übelkeit untersucht. Dabei wurde je Studienarm die Anzahl der Tage mit intensiver Übelkeit, definiert als Tage mit medianer Übelkeit ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF, ermittelt. Zudem wurde eine *Responder*-Analyse zur Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Tagen mit intensiver Übelkeit (*Responder*-Analyse I) und mindestens einem Tag mit intensiver Übelkeit (*Responder*-Analyse II) mit den dazugehörigen Effektschätzern RR und OR sowie die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI berechnet. Die korrespondierenden p-Werte zum RR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests und zum OR auf Basis des 2-seitigen *Exact-Tests* bestimmt. Die Ermittlung der p-Werte zur Risikodifferenz erfolgte auf Basis des generalisierten linearen Modells. Des Weiteren wurde im Rahmen von TTE-Analysen die mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiver Übelkeit mit dem entsprechenden 95 %-KI mittels der Kaplan-Meier-Methode sowie das dazugehörige HR mit dem korrespondierenden 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert anhand des *Cox-proportional hazards*-Modells berechnet.
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung der intensiven Übelkeit[b]	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

a: Der Endpunkt wurde anhand einer 11-Punkte-NRS erhoben.
b: Tage mit medianer Übelkeit ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer, welche in der ENVISION-Studie anhand einer 11-Punkte-NRS ihre Übelkeit selbst bewertet haben und damit die Endpunkterheber darstellten, als auch die behandelnden Ärzte bezüglich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zur Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der krankheitsbedingten Übelkeit schließen lassen können.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit wurden von den verblindeten Studienteilnehmern selbst erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung der täglichen Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA)

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Wöchentlicher Score bei Studienbeginn		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Mittelwert (SD)	1,57 (1,70)	1,91 (1,84)
AUC[a]		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Veränderung des Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SD)	2,67 (25,25)	-3,80 (23,37)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	1,60 (3,27) [-4,90; 8,09]	-3,00 (3,36) [-9,67; 3,68]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[b] [95 %-KI] p-Wert	4,59 [-4,66; 13,84] p = 0,327	
Hedges' g [95 %-KI]	0,20 [-0,20; 0,61]	
Änderung des wöchentlichen Scores gegenüber Studienbeginn		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Veränderung des Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SD)	0,12 (1,12)	-0,17 (1,04)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	0,07 (0,15) [-0,22; 0,36]	-0,14 (0,15) [-0,43; 0,16]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen (Givosiran-Placebo)[b] [95 %-KI] p-Wert	0,21 [-0,20; 0,62] p = 0,319	
Hedges' g [95 %-KI]	0,21 [-0,20; 0,61]	
Quelle: [3, 4] Die LS-Mittelwertsveränderungen im Vergleich zu Studienbeginn sowie die Unterschiede in den LS-Mittelwerten zwischen den Behandlungsarmen und ihre 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des ANCOVA-Modells berechet, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und der korrespondiere wöchentliche Symptom-*Score* zu Studienbeginn als Kovariate berücksichtigt wurden.		

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
a: Die Ergebnisse der AUC Analyse über den Behandlungszeitraum von 6 Monaten basieren auf der Veränderung der wöchentlichen gemittelten *Scores*, die zu Studienbeginn erhoben wurden. b: Verglichen wird der Effekt von Givosiran mit jenem der Behandlung im Kontrollarm (Givosiran vs. Placebo). Eine positive Differenz impliziert einen Nachteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die in Tabelle 4-39 dargestellten Mittelwerte der krankheitsbedingten Übelkeit lagen zu Studienbeginn im Givosiran-Arm bei 1,57 Punkten und im Kontrollarm bei 1,91 Punkten. Während anhand der Veränderung der LS-Mittelwerte im Kontrollarm sowohl anhand der AUC-Auswertung (-3,00 Punkte) als auch anhand Änderung der wöchentlichen *Scores* (-0,14 Punkte) eine leichte Reduktion der krankheitsbedingten Übelkeit verzeichnet werden konnte, stieg diese im Givosiran-Arm geringfügig an (AUC-Auswertung: 1,60 Punkte; Veränderung der wöchentlichen *Scores*: 0,07 Punkte). Die Differenzen der LS-Mittelwertsänderungen beider Studienarme lag daher im positiven Wertebereich und impliziert einen positiven Behandlungseffekt zugunsten der Kontrollbehandlung. Anhand der korrespondierenden p-Werte und der Auswertung des *Hedges' g* ist dieser Effekt jedoch weder statistische signifikant noch eine klinisch relevant.

Die im SAP präspezifizierte Analyse zur Veränderung der täglichen krankheitsbedingten Übelkeit wurde wie Tabelle 4-39 dargestellt basierend auf den aus den BFI-SF-Daten pro Studienteilnehmer gemittelten wöchentlichen *Scores* durchgeführt. Die wöchentlichen *Score*s pro Studienteilnehmer wurden im Anschluss zu einem wöchentlichen *Score* je Studienarm gemittelt und mittels AUC- und LS-Mittelwertsberechnungen analysiert. Das Auftreten von intensiver Übelkeit zählt sowohl während einer akuten AHP-bedingten Attacke als auch im chronischen Verlauf der AHP, zu einem der Hauptsymptome. Da die Symptome einer AHP-Erkrankung jedoch stark zwischen den Patienten variieren können und dessen Auftreten nicht vorhersagbar ist, sind auf Mittelwertsbildung-basierende *Scores* nicht geeignet, um einzelne Ereignisse mit intensiver Übelkeit sichtbar zu machen. Zusätzlich zur Analyse der Veränderung der täglichen Übelkeit wurde daher zudem die Veränderung der Ereignisse intensiver Übelkeit analysiert. Diese wurden hierbei als Tage mit medianer Übelkeit ≥ 7 Punkte, gemessen anhand einer 11-Punkte-NRS. Die Ergebnisse zur Veränderung der intensiven Übelkeit sind in Tabelle 4-40 zu finden.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der intensiven Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Anzahl der Tage mit Übelkeit ≥ 7 Punkten		
n	200	320
Responder-Analyse I: Anzahl der Studienteilnehmer mit 0 Tagen mit Übelkeit ≥ 7 Punkten		
Innerhalb der DB-Phase (Monat 1 bis Monat 6); n/N (%)	18/48 (37,5)	18/46 (39,1)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,95 [0,58; 1,56]; p = 0,841	
OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,91 [0,38; 2,18]; p = 1,000	
RD [95 %-KI]; p-Wert[c]	-2,73 [-22,44; 16,99]; p = 0,784	
Responder-Analyse II: Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Übelkeit ≥ 7 Punkten		
Innerhalb der DB-Phase (Monat 1 bis Monat 6); n/N (%)	30/48 (62,5)	28/46 (60,9)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,03 [0,76; 1,40]; p = 0,841	
OR [95 %-KI]; p-Wert[b]	1,09 [0,46; 2,61]; p = 1,000	
RD [95 %-KI]; p-Wert[c]	2,73 [-16,99; 22,44]; p = 0,784	
Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit Übelkeit ≥ 7 Punkten		
Monate [95 %-KI][d]	1,99 [1,02; n. e.]	2,65 [0,95; n. e.]]
HR [95 %-KI][e]	0,99 [0,59; 1,67];	
p-Wert[e]	p = 0,974	

Quelle: [4]
a: Die p-Wert zum RR wurde anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
b: Der p-Wert zum OR wurde anhand des 2-seitigen *Exact-Tests* berechnet.
c: Der p-Wert zur RD wurde anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden..
d: Die mediane Zeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden dabei zensiert.
e: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Durch die in Tabelle 4-40 dargestellten Ergebnisse zur Veränderung der intensiven Übelkeit wird deutlich, dass die Anzahl der Tage mit intensiver Übelkeit ≥ 7 Punkten im Givosiran-Arm mit 200 Tagen klar geringer war als im Kontrollarm mit 320 Tagen. Anhand der Ergebnisse zu den *Responder*-Analysen I und II zeigt sich jedoch, dass der beobachtete Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung nicht signifikant ist (*Responder*-Analyse I RR [95 %-KI]: 0,95 [0,58; 1,56]; p = 0,841; *Responder*-Analyse II RR [95 %-KI]: 1,03 [0,76; 1,40]; p = 0,841).

Unter der Behandlung mit Givosiran betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen des ersten Tages mit Übelkeit ≥ 7 Punkte 1,99 Monate, im Kontrollarm 2,65 Monate. Das daraus berechnete HR von 0,99 weist darauf hin, dass kein klarer Unterschied zwischen der Behandlung mit Givosiran und jener des Kontrollarms bezüglich intensiver Übelkeit besteht.

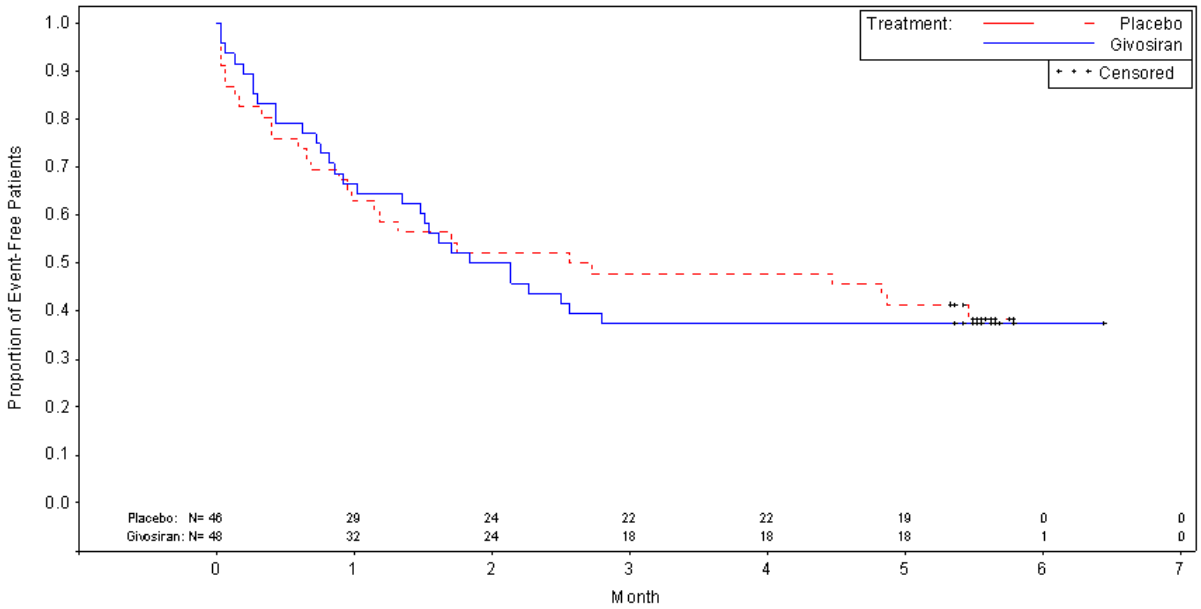

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit intensiver Übelkeit (≥ 7 Punkte anhand einer 11-Punkte-NRS)
Quelle: [4]

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.2.6 Verbrauch von Analgetika

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung Verbrauch von Analgetika

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Zur Behandlung der Porphyrie und akuter AHP-Attacken durften die Studienteilnehmer in der Studie Analgetika, einschließlich Opioide (synthetische und nicht-synthetische Substanzen [Betäubungsmittel]) oder Nicht-Opioide wie nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente, Paracetamol oder Medikamente gegen neuropathische Schmerzen (z. B. Antidepressiva und Medikamente gegen Krampfanfälle) einnehmen. Die tägliche Erfassung der Verwendung von Analgetika erfolgte mittels Dokumentation im elektronischen Tagebuch ab Behandlungsbeginn anhand von Fragen zur Art, Dosis und Häufigkeit der verwendeten Analgetika. Zusätzliche Medikamente, einschließlich Analgetika, die in einer Gesundheitseinrichtung eingenommen werden (z. B. während einer Attacke), wurden mittels eCRF als Begleitmedikation dokumentiert. Darstellung der Ergebnisse: Die Analyse des Verbrauchs von Analgetika erfolgte auf Basis der FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst. Die Analyse der Daten wurde getrennt nach der Anzahl der Studienteilnehmer, die Opioide oder Nicht-Opioide in der 6-monatigen DB-Phase verwendeten, der Anzahl der Studienteilnehmer, die Opioide in der 6-monatigen DB-Phase verwendeten und der Anzahl der Studienteilnehmer, die Nicht-Opioide in der 6-monatigen DB-Phase verwendeten, durchgeführt. Hierbei wurde die Anzahl der Studienteilnehmer sowie deren jeweiliger prozentualer Anteil gemessen an der Gesamtpopulation innerhalb der Zeiträume Monat 1 bis 3, Monat 4 bis zum Ende der DB-Phase sowie über die 6-monatige DB-Phase hinaus dargestellt. Zudem wurden das RR, OR sowie die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer ermittelt. Die korrespondierenden p-Werte zum OR und RR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests berechnet. Die Ermittlung der p-Werte zur Risikodifferenz erfolgte auf Basis eines generalisierten linearen Modells. Zusätzlich zur Häufigkeit der Verwendung von Analgetika wurde auch der prozentuale Anteil der Tage in DB-Studienphase, an denen ein Analgetikum (Opioide oder Nicht-Opioide bzw. getrennt für Nicht-Opioide und Opioid) verwendet wurde, analysiert. Dabei wurden MW und SD, der Median mit den korrespondierenden Q1 und Q3 sowie der LS-MW mit entsprechendem SEM dargestellt. Zudem wurde die Differenz der LS-MW zwischen den Behandlungsarmen mit dem dazugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert berechnet. Des Weiteren erfolgte eine deskriptive Analyse des Verbrauchs an Analgetika pro Behandlungsarm während der 6-monatigen DB-Phase. Hierbei wurde tabellarisch der Anteil der Studienteilnehmer je Behandlungsarm und Art der Behandlung mit Analgetika ermittelt. Die Auflistung der verwendeten Analgetika erfolgte hierbei getrennt nach Opioiden und Nicht-Opioiden.
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Verbrauch von Analgetika 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Verbrauch von Analgetika[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verbrauch von Opioiden	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Verbrauch von Nicht-Opioiden	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Analgetika umfassen hierbei sowohl Opioide als auch Nicht-Opioide.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer, welche mit Analgetika bezüglich ihrer Schmerzen behandelt wurden, als auch die Ärzte, welche die Analgetika verschrieben haben, bezüglich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zum Verbrauch von Analgetika übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse des Verbrauchs von Analgetika schließen lassen können.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zum Verbrauch von Analgetika wurden verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Verbrauch von Analgetika (Häufigkeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Anzahl Studienteilnehmer, die Analgetika (Opioide oder Nicht-Opioide) in der 6-monatigen DB-Phase verwenden		
Monat 1 bis 3; n/N (%)	38/48 (79,2)	45/46 (97,8)
Monat 4 bis zum Ende der DB-Phase; n/N (%)	38/48 (79,2)	44/46 (95,7)
Innerhalb der DB-Phase (Monat 1 bis Monat 6); n/N (%)	43/48 (89,6)	45/46 (97,8)
RR [95 %-KI], p-Wert[a,c] OR [95 %-KI]; p-Wert [a,c] RD [95 %-KI]; p-Wert[b,c]	0,91 [0,82; 1,01]; p = 0,094 0,17 [0,02; 1,61]; p = 0,205 -8,27 [-18,37; 1,82]; p = 0,107	
Anzahl Studienteilnehmer, die Opioide in der 6-monatigen DB-Phase verwenden		
Monat 1 bis 3; n/N (%)	30/48 (62,5)	35/46 (76,1)
Monat 4 bis zum Ende der DB-Phase; n/N (%)	25/48 (52,1)	36/46 (78,3)
Innerhalb der DB-Phase (Monat 1 bis Monat 6); n/N (%)	32/48 (66,7)	38/46 (82,6)
RR [95 %-KI], p-Wert[a,c] OR [95 %-KI]; p-Wert [a,c] RD [95 %-KI]; p-Wert[b,c]	0,80 [0,63; 1,01]; p = 0,063 0,40 [0,15; 1,06]; p = 0,095 -16,78 [-34,35; 0,80]; p = 0,061	
Anzahl Studienteilnehmer, die Nicht-Opioide in der 6-monatigen DB-Phase verwenden		
Monat 1 bis 3; n/N (%)	25/48 (52,1)	33/46 (71,7)
Monat 4 bis zum Ende der DB-Phase; n/N (%)	29/48 (60,4)	30/46 (65,2)
Innerhalb der DB-Phase (Monat 1 bis Monat 6); n/N (%)	32/48 (66,7)	34/46 (73,9)
RR [95 %-KI], p-Wert[a,c] OR [95 %-KI]; p-Wert [a,c] RD [95 %-KI]; p-Wert[b,c]	0,90 [0,68; 1,18]; p = 0,440 0,71 [0,30; 1,70]; p = 0,507 -7,43 [-26,51; 11,65]; p = 0,441	
Quelle: [3, 4] Wenn die Studienteilnehmer berichteten, dass sie mehr als eine Medikation pro Analgetika-Kategorie (Opioide oder Nicht-Opioide) erhalten haben, wurden sie nur einmal pro Kategorie ausgewertet. a: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.		

Studie ENVISION	Givosiran (N = 48)	Placebo (N = 46)
b: Die p-Werte zur Risikodifferenz wurden anhand des generalisierten linearen Modells ermittelt, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten berücksichtigt wurden. c: Die Effektschätzer beziehen sich auf die Werte zur gesamten DB-Studienphase (Monat 1 bis Monat 6), d.h. dass die Studienteilnehmer in den sechs Monaten der DB-Studienphase mindestens einmal mit einem Analgetikum behandelt wurden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Daten in Tabelle 4-43 zeigen, dass in beiden Behandlungsarmen fast alle Studienteilnehmer während der DB-Phase mit Analgetika behandelt wurden, obgleich der Anteil der Studienteilnehmer, die mit einem Opioid oder einem Nicht-Opioid behandelt wurden, im Givosiran-Arm numerisch geringer war als im Kontrollarm (89,6 % vs. 97,8 %). Ähnliches ist auch für die Einzelauswertungen zum Gebrauch von Opioiden bzw. Nicht-Opioiden zu sehen – auch hier war der Gebrauch während der gesamten DB-Studienphase im Givosiran-Arm numerisch geringer als im Kontrollarm (Opioide: 66,7 % vs. 82,6 %; Nicht-Opioide: 66,7 % vs. 73,9 %).

Zusätzlich zum Anteil der Studienteilnehmer, die innerhalb der DB-Studienphase mindestens einmal mit einem Analgetikum behandelt wurden, wurde auch untersucht, inwiefern sich die Anteile an Tagen mit Schmerzmedikation von den Gesamttagen in der DB-Studienphase zwischen den beiden Studienarmen unterscheidet. Damit ging die Anzahl an Tagen mit Verbrauch von Analgetika von allen Studienteilnehmern, auch von jenen, die keine Schmerzmittel erhalten haben, in die Analyse ein.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Verbrauch von Analgetika (Anteile der Tage in der DB-Studienphase mit Analgetika-Behandlung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	Givosiran (N = 48)	Placebo (N = 46)
Anteil der Tage in der DB-Studienphase (in %), an denen ein Analgetikum (Opioid oder Nicht-Opioid) verwendet wurde		
Mittelwert (SD)	33,86 (38,42)	45,22 (40,10)
Median [Q1, Q3]	15,34 [2,39; 78,87]	25,15 [7,69; 91,72]
LS-Mittelwert (SEM)	35,41	47,40
Differenz der LS-Mittelwerte[a] [95 %-KI] p-Wert	-11,99 [-27,76; 3,78] p = 0,135	
Anteil der Tage in der DB-Studienphase (in %), an denen ein Opioid verwendet wurde		
Mittelwert (SD)	23,06 (34,69)	35,54 (39,27)
Median [Q1, Q3]	3,01 [0; 36,49]	8,48 [1,78; 72,29]
LS-Mittelwert (SEM)	24,11 (5,32)	37,23 (5,46)
Differenz der LS-Mittelwerte[a] [95 %-KI] p-Wert	-13,11 [-28,11; 1,89] p = 0,086	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Anteil der Tage in der DB-Studienphase (in %), an denen ein Nicht-Opioid verwendet wurde		
Mittelwert (SD)	18,65 (31,97)	23,25 (33,81)
Median [Q1, Q3]	2,47 [0; 17,32]	7,64 [0; 25,44]
LS-Mittelwert (SEM)	19,14 (4,81)	24,01 (4,93)
Differenz der LS-Mittelwerte[a] [95 %-KI]	-4,86 [-18,43; 8,70]	
p-Wert	p = 0,478	

Quelle: [3, 4]

Die Unterschiede in den LS-Mittelwerten zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden SEM sowie 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des ANCOVA-Modells berechet, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und der korrespondiere wöchentliche Symptom-*Score* zu Studienbeginn als Kovariate berücksichtigt wurden.Insgesamt ging die Behandlungszeit mit Analgetika aller 94 Studienteilnehmer der ENVISION-Studie mit in die Auswertung ein.

a: Verglichen wird der Effekt von Givosiran mit jenem der Behandlung im Kontrollarm (Givosiran vs. Placebo). Eine negative Differenz impliziert einen Behandlungsvorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Durch die Daten in Tabelle 4-44 wird deutlich, dass die Studienteilnehmer im Givosiran-Arm rund ein Drittel der Zeit (33,86 %) entweder mit Opioiden oder Nicht-Opioiden behandelt wurden. Im Kontrollarm war der Anteil an Tagen mit Verbrauch von Analgetika mit 45,22 % numerisch höher als im Givosiran-Arm. Dieser numerische Unterschied zum Vorteil von Givosiran war auch bezüglich der Einzelauswertungen zu den Anteilen zum Gebrauch von Opioiden (23,06 % vs. 35,54 %) bzw. Nicht-Opioiden (18,65 % vs. 23,25 %) zu erkennen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war anhand der Differenz der LS-Mittelwerte nicht auszumachen.

Zur Transparenz und zum besseren Verständnis dafür, welche Analgetika bei AHP-bedingten Schmerzen eingesetzt werden, ist der Gebrauch der verschiedenen Opioide und Nicht-Opioide während der DB-Studienphase der ENVISION in der nachfolgenden Tabelle 4-45 deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Verbrauch an Analgetika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – deskriptive Analyse des Verbrauches während der DB-Phase

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Verwendung von Opioiden während der 6-monatigen DB-Phase		
BUPRENORPHINE; n/N (%)	2/48 (4,2)	2/46 (4,3)
DIAMORPHINE; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
DIHYDROCODEINE; n/N (%)	2/48 (4,2)	1/46 (2,2)
FENTANYL; n/N (%)	1/48 (2,1)	5/46 (10,9)
FENTANYL CITRATE; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
HYDROMORPHONE; n/N (%)	7/48 (14,6)	6/46 (13,0)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE; n/N (%)	6/48 (12,5)	5/46 (10,9)
KETAMINE; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
METHADONE; n/N (%)	2/48 (4,2)	0/46 (0,0)
MORPHINE; n/N (%)	7/48 (14,6)	8/46 (17,4)
MORPHINE HYDROCHLORIDE; n/N (%)	1/48 (2,1)	4/46 (8,7)
MORPHINE SULFATE; n/N (%)	7/48 (14,6)	15/46 (32,6)
MYPRODOL; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
NALBUPHINE; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
NALOXONE W/OXYCODONE; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
OXYCOCET; n/N (%)	1/48 (2,1)	1/46 (2,2)
OXYCODONE; n/N (%)	0/48 (0,0)	3/46 (6,5)
OXYCODONE Hydrochloride; n/N (%)	6/48 (12,5)	7/46 (15,2)
PANADEINE; n/N (%)	2/48 (4,2)	0/46 (0,0)
PETHIDINE; n/N (%)	0/48 (0,0)	4/46 (8,7)
PETHIDINE HYDROCHLORIDE; n/N (%)	3/48 (6,3)	2/46 (4,3)
PROMETHAZINE W/CODEINE; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
TAPENTADOL; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
TARGIN; n/N (%)	0/48 (0,0)	2/46 (4,3)
TEMGESIC-NX; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
TRAMADOL; n/N (%)	2/48 (4,2)	10/46 (21,7)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
ULTRACET; n/N (%)	3/48 (6,3)	4/46 (8,7)
VICODIN; n/N (%)	0/48 (0,0)	4/46 (8,7)
Verwendung von Nicht-Opioiden während der 6-monatigen DB-Phase		
ACETYLSALICYLATE LYSINE; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
ACETYLSALICYLIC ACID; n/N (%)	0/48 (0,0)	2/46 (4,3)
ALMOTRIPTAN; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
AMITRIPTYLINE; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
CLONIXIN LYSINATE; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
DEXKETOPROFEN; n/N (%)	1/48 (2,1)	1/46 (2,2)
DICLOFENAC; n/N (%)	0/48 (0,0)	2/46 (4,3)
DICLOFENAC SODIUM; n/N (%)	1/48 (2,1)	1/46 (2,2)
DULOXETINE; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
GABAPENTIN; n/N (%)	9/48 (18,8)	7/46 (15,2)

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
IBUPROFEN; n/N (%)	11/48 (22,9)	7/46 (15,2)
KETOPROFEN; n/N (%)	1/48 (2,1)	5/46 (10,9)
KETOROLAC; n/N (%)	0/48 (0,0)	2/46 (4,3)
KETOROLAC TROMETHAMINE; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE; n/N (%)	0/48 (0,0)	2/46 (4,3)
NAPROXEN; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
NEFOPAM; n/N (%)	1/48 (2,1)	2/46 (4,3)
NEFOPAM HYDROCHLORIDE; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
ANDERE ANALGETIKA UND ANTIPYRETICA; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
PARACETAMOL; n/N (%)	21/48 (43,8)	22/46 (47,8)
PREGABALIN; n/N (%)	3/48 (6,3)	3/46 (6,5)
RIZATRIPTAN; n/N (%)	2/48 (4,2)	0/46 (0,0)
RIZATRIPTAN BENZOATE; n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
SUMATRIPTAN; n/N (%)	3/48 (6,3)	0/46 (0,0)
THOMAPYRIN N; n/N (%)	0/48 (0,0)	2/46 (4,3)
VENLAFAXINE; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
Quelle: [3] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.2.7 Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Der allgemeine Gesundheitszustand der Studienteilnehmer wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L erhoben. Bei dem EQ-5D handelt es sich um einen generischen selbstberichteten Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Lebensqualität basierend auf den Domänen Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerz/Unbehagen und Angst/Depression. Die VAS ist ein Erweiterungsmodul des Fragebogens EQ-5D-5L und umfasst eine vertikale 20 cm-Skala mit einem Wertebereich von 0 Punkten (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (denkbar bester Gesundheitszustand). Die EQ-5D VAS wurde von den Studienteilnehmern der ENVISION-Studie zu Studienbeginn sowie nach 3 und 6 Monaten der Studienbehandlung erhoben. Die Erfassung und Datendokumentation erfolgte mittels eCRF. Darstellung der Ergebnisse: Die Analyse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands erfolgte auf Basis der FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst. Dabei wurden die Daten mittels MMRM-basierten Analysen ausgewertet. Hierbei wurden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer sowie MW und SD bei Studienbeginn, zum Zeitpunkt 3 Monate und zum Zeitpunkt 6 Monate dargestellt. Zusätzlich wurden für die Zeitpunkte 3 Monate und 6 Monate die LS-MW im Vergleich zu Studienbeginn mit dem zugehörigen SEM und 95 %-KI bestimmt. Anschließend wurde die mittlere Differenz der LS-MW zwischen den Behandlungsarmen mit dem dazugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert berechnet. Ferner wurde als Effektschätzer die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierenden 95 %-KI ermittelt.
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung des allgemeinen Gesundheits-zustandes[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Der Endpunkt wurde anhand der EQ-5D VAS erhoben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer, welche in der ENVISION-Studie anhand der EQ-5D VAS ihren allgemeinen Gesundheitszustand selbst bewertet haben und damit die Endpunkterheber darstellten, als auch die behandelnden Ärzte bezüglich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Die Auswertung der Endpunktdaten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Zum Erhebungszeitpunkten nach 3 und 6 Monaten hatten in beiden Studienarmen 98 % - 100 % der Studienteilnehmer und damit klar über 70 % der ITT-Population ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS bewertet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse des allgemeinen Gesundheitszustandes schließen lassen können.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurden von den verblindeten Studienteilnehmern selbst erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Mittelwert (SD)	62,6 (22,6)	64,3 (19,6)
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (98,0)	45/46 (98,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	68,8 (20,7)	67,2 (18,6)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	6,1 (2,6) [1,0; 11,2]	3,7 (2,6) [-1,5; 8,9]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	2,4 (3,7) [-4,9; 9,6]	
p-Wert	p = 0,521	
Hedges' g [95 %-KI]	0,13 [-0,28; 0,54]	
Monat 6		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	67,8 (18,3)	63,0 (20,3)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	5,0 (2,6) [-0,3; 10,2]	-0,3 (2,7) [-5,7; 5,1]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	5,3 [-2,2; 12,8]	
p-Wert	p = 0,162	
Hedges' g [95 %-KI]	0,29 [-0,12; 0,70]	

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Quelle: [3, 4] Die LS-Mittelwertsveränderungen im Vergleich zu Studienbeginn sowie die Unterschiede in den LS-Mittelwerten zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des MMRM-Modells berechet, bei dem der korrespondierende Wert zu Studienbeginn als kontinuierliche fixe Kovariate, die Stratifizierungsfaktoren sowie die Visiten, Behandlungen und die Angaben zu Behandkungen bei Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. a: Verglichen wird der Effekt von Givosiran mit jenem der Behandlung im Kontrollarm (Givosiran vs. Placebo). Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die mittlere Veränderung des Gesamtwertes der EQ-5D VAS, anhand derer die Studienteilnehmer in der ENVISION-Studie selbst ihren allgemeinen Gesundheitszustand bewertet haben, betrug im Vergleich zum Wert bei Studienbeginn bei den Studienteilnehmern des Givosiran-Arms nach 3 Monaten 6,1 Punkte und nach 6 Monaten 5,0 Punkte. Im Vergleich hierzu betrug die mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bei den Studienteilnehmern des Kontrollarms nur 3,7 Punkte nach 3 Monaten und sogar -0,3 Punkte nach 6 Monaten. Dieser numerische Unterschied weist bezüglich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes auf einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms hin, welcher jedoch anhand der Differenz der LS-Mittelwerte nicht signifikant und anhand des *Hedges' g* auch nicht klinisch relevant ist.

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.2.8 Veränderung der ALA-Konzentration im Urin

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 Veränderung der ALA-Konzentration im Urin

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Die Bestimmung der ALA-Konzentrationen im Urin erfolgte quantitativ mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS) und wurde zu Studienbeginn sowie zu den Zeitpunkten 3 Monate und 6 Monate nach Behandlungsbeginn erhoben. Die Werte wurden auf den Kreatin-Spiegel im Urin normalisiert. Darstellung der Ergebnisse: Die Analyse des Endpunkts Veränderung der ALA-Konzentration im Urin erfolgte auf Basis der FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst. Hierbei wurden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer sowie MW und SD bei Studienbeginn, zum Zeitpunkt 3 Monate und zum Zeitpunkt 6 Monate dargestellt. Zusätzlich wurden für die Zeitpunkte 3 Monate und 6 Monate mittels MMRM-Modells die LS-MW mit dem zugehörigen SEM und 95 %-KI bestimmt. Zudem wurde die Differenz der LS-MW zwischen den Behandlungsarmen mit dem dazugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert berechnet. Ferner wurde als Effektschätzer die mittlere Differenz standardisiert durch das Hedges' g mit korrespondierenden 95 %-KI ermittelt.
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 Veränderung der ALA-Konzentration im Urin 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung der ALA-Konzentration im Urin[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die ALA-Konzentration wurde quantitativ über Massenspektrometrie gemessen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Ärzte bezüglich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zur Veränderung der ALA-Konzentration im Urin übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse zur Veränderung der ALA-Konzentration im Urin schließen lassen können.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur Veränderung der ALA-Konzentration im Urin wurden verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt.

Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der ALA-Konzentration im Urin für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung der ALA-Konzentration im Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Auswertung

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48))**	**Placebo** **(N = 46)**
Studienbeginn[a]		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Mittelwert (SD)	19,65 (16,61)	17,27 (10,80)
Monat 3[a]		
n/N (%)	47/48 (97,9)	45/46 (97,8)
Mittelwert (SD)	1,98 (3,00)	18,63 (13,61)
LS-Mittelwert (SEM) [95 %-KI]	1,72 (1,38) [-1,03; 4,46]	19,36 (1,41) [16,55; 22,16]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[b] [95 %-KI] p-Wert	-17,64 [-21,55; -13,73] $p = 5,01 \times 10^{-14}$	
Hedges' g [95 %-KI]	-1,86 [-2,35; -1,37]	
Monat 6[a]		
n/N (%)	46/48 (95,8)	41/46 (89,1)
Mittelwert (SD)	4,23 (8,51)	19,67 (20,06)
LS-Mittelwert (SEM) [95 %-KI]	3,93 (2,72) [-0,61; 8,46]	22,28 (2,39) [17,51; 27,04]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[b] [95 %-KI] p-Wert	-18,35 [-24,92; -11,78] $p = 4,89 \times 10^{-7}$	
Hedges' g [95 %-KI]	-1,20 [-1,65; -0,74]	

Quelle: [3, 4]

Die LS-Mittelwerte, die Unterschiede der LS-Mittelwerte zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden SEM sowie 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des MMRM-Modells berechet, bei dem der korrespondierende Wert zu Studienbeginn als kontinuierliche fixe Kovariate, die Stratifizierungsfaktoren sowie die Visiten, Behandlungen und die Angaben zu Behandkungen bei Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind.

a: Die ALA-Konzentrationen sind in mmol/mol angegeben.
b: Verglichen wird der Effekt von Givosiran mit jenem der Behandlung im Kontrollarm (Givosiran vs. Placebo). Eine Differenz im negativen Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zu Studienbeginn betrug die ALA-Konzentration im Givosiran-Arm 19,652 mmol/mol und im Kontrollarm 17,27 mmol/mol. Nach jeweils 3 Monaten und 6 Monaten verringerte sich die ALA-Konzentration bei den Studienteilnehmern im Givosiran-Arm, sodass der LS-Mittelwert nur noch 1,72 mmol/mol (3. Monat) bzw. 3,93 mmol/mol (6. Monat) betrug. Im Kontrollarm hingegen erhöhte sich anhand der LS-Mittelwerte mit 19,36 mmol/mol (3. Monat) und 22,28 mmol/mol (6. Monat) die ALA-Konzentration sogar über die Zeit. Insgesamt lag daher beim Vergleich der LS-Mittelwerte beider Behandlungsarme sowohl nach 3 Monaten als auch nach 6 Monaten eine negative Differenz vor, die einen Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung anzeigt. Diese Unterschiede in den LS-Mittelwerten nach 3 und 6 Monaten Studienbehandlung weisen mit $p = 5{,}01 \times 10^{-14}$ bzw $p = 4{,}89 \times 10^{-7}$ eindeutig auf einen signifikanten Vorteil von Givosiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms in Bezug auf die der ALA-Konzentration im Urin hin. Die Auswertungen zum *Hedges' g* bestätigen zudem, dass die nach Monat 3 und Monat 6 zu beobachteten positiven Behandlungseffekte von Givosiran klinisch relevant sind (*Hedges' g* [95 %-KI]: -1,86 [-2,35; -1,37] (3. Monat); -1,20 [-1,65; -0,74] (6. Monat)).

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.2.9 Veränderung der PBG-Konzentration im Urin

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Veränderung der PBG-Konzentration im Urin

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Die quantitative Bestimmung der PBG-Konzentrationen im Urin erfolgte mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS) zu den Zeitpunkten Studienbeginn sowie zu den Zeitpunkten 3 Monate und 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Alle Werte wurden auf den Kreatin-Spiegel im Urin normalisiert. Darstellung der Ergebnisse: Die Analyse des Endpunkts Veränderung der PBG-Konzentration im Urin erfolgte auf Basis der FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst. Hierbei wurden die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer sowie MW und SD bei Studienbeginn, zum Zeitpunkt 3 Monate und zum Zeitpunkt 6 Monate dargestellt. Zusätzlich wurden für die Zeitpunkte 3 Monate und 6 Monate mittels eines MMRM-Modells die LS-MW mit dem zugehörigen SEM und 95 %-KI bestimmt. Zudem wurde die Differenz der LS-MW zwischen den Behandlungsarmen mit dem dazugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert berechnet. Ferner wurde als Effektschätzer die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierenden 95 %-KI ermittelt.
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der PBG-Konzentration im Urin 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung der PBG-Konzentration im Urin[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die PBG-Konzentration wurde quantitativ über Massenspektrometrie gemessen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Ärzte bezüglich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zur Veränderung der PBG-Konzentration im Urin übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse zur Veränderung der PBG-Konzentration im Urin schließen lassen können.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur Veränderung der PBG-Konzentration im Urin wurden verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der PBG-Konzentration im Urin für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung der PBG-Konzentration im Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MMRM-Auswertung

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Studienbeginn[a]		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Mittelwert (SD)	49,00 (34,41)	45,39 (24,52)
Monat 3[a]		
n/N (%)	47/48 (97,9)	45/46 (97,8)
Mittelwertes (SD)	7,77 (13,01)	48,37 (31,43)
LS-Mittelwerte (SEM) [95 %-KI]	7,44 (3,22) [1,04; 13,84]	49,22 (3,30) [42,66; 55,78]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[b] [95 %-KI] p-Wert	-41,78 [-50,91; -32,65] $p = 2,05 \times 10^{-14}$	
Hedges' g [95 %-KI]	-1,89 [-2,38; -1,39]	
Monat 6[a]		
n/N (%)	46/48 (95,8)	41/46 (89,1)
Mittelwertes (SD)	12,94 (22,68)	44,88 (39,96)
LS-Mittelwert (SEM) [95 %-KI]	12,46 (4,50) [3,51; 21,39]	47,70 (4,69) [38,38; 57,01]
Differenz der LS-Mittelwerte[b] [95 %-KI] p-Wert	-35,25 [-48,13; -22,36] $p = 5,01 \times 10^{-7}$	
Hedges' g [95 %-KI]	-1,17 [-1,62; -0,71]	

Quelle: [3, 4]

Die LS-Mittelwerte, die Unterschiede der LS-Mittelwerte zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden SEM sowie 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des MMRM-Modells berechet, bei dem der korrespondierende Wert zu Studienbeginn als kontinuierliche fixe Kovariate, die Stratifizierungsfaktoren sowie die Visiten, Behandlungen und die Angaben zu Behandkungen bei Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind.

a: Die PBG-Konzentrationen sind in mmol/mol angegeben.
b: Verglichen wird der Effekt von Givosiran mit jenem der Behandlung im Kontrollarm (Givosiran vs. Placebo). Eine Differenz im negativen Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zu Studienbeginn betrug die PBG-Konzentration im Givosiran-Arm 49,00 mmol/mol und im Kontrollarm 45,39 mmol/mol. Nach jeweils 3 Monaten und 6 Monaten war die PBG-Konzentration bei den Studienteilnehmern im Givosiran-Arm verringert, sodass der LS-Mittelwert nur noch bei 7,44 mmol/mol (3. Monat) bzw. 12,94 mmol/mol (6. Monat) lag. Im Kontrollarm jedoch erhöhte sich die PBG-Konzentration anhand der LS-Mittelwerte mit 49,22 mmol/mol (3. Monat) und 47,70 mmol/mol (6. Monat) sogar leicht.

Die Differenz der LS-Mittelwerte beider Behandlungsarme war damit sowohl nach 3 Monaten als auch nach 6 Monaten negativ, was einen Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung wiederspiegelt. Die Unterschiede in den LS-Mittelwerten nach 3 und 6 Monaten nach Studienbehandlung zeigen mit $p = 2{,}05 \times 10^{-14}$ bzw. $p = 5{,}01 \times 10^{-7}$ einen eindeutig signifikanten Vorteil von Givosiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms bezüglich der Reduzierung der PBG-Konzentration im Urin. Die Auswertungen zum *Hedges' g* bestätigen zudem, dass die nach Monat 3 und Monat 6 zu beobachteten positiven Behandlungseffekte von Givosiran klinisch relevant sind (*Hedges' g* [95 %-KI]: -1,89 [-2,38; -1,39] (3. Monat); -1,17 [-1,62; -0,71] (6. Monat)).

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität

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 von Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Die Bestimmung und Evaluation des Einflusses der krankheitsbedingten Symptomatik auf die körperliche und mentale Funktionalität erfolgte anhand des generischen Fragebogens SF-12 Version 2. Dieser unterteilt sich mittels PCS und MCS in zwei Domänen zur physischen und zur mentalen Verfassung, die insgesamt 12 Items zur Erfassung von Symptomen, der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität umfassen. Die physische Domäne (*Physical Component Summary*, PCS) besteht aus den Items: • Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Item) • Physische Funktionsfähigkeit (2 Items) • Physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Items) • Körperliche Schmerzen (1 Item) • Vitalität (1 Items) Die mentale Domäne (*Mental Component Summary*, MCS) besteht aus den Items • Mentale Gesundheit (2 Items) • Emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Items) • Soziale Funktionsfähigkeit (1 Item) Sowohl die PCS als auch die MCS können Summenwerte zwischen 0 Punkten und 100 Punkten erreichen, wobei ein Wert von 0 Punkten den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 Punkten den besten Gesundheitszustand der Studienteilnehmer widerspiegelt. Die Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität wurde zum Studienbeginn sowie zu den Zeitpunkten 3 Monate und 6 Monate nach Studienbeginn erhoben. Darstellung der Ergebnisse: Die Analyse des Endpunkts Veränderung der Symptomatik und der körperlichen Funktionalität erfolgte auf Basis der FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst. Hierbei wurde bezüglich der Veränderung der körperlichen Funktionalität die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer sowie MW und SD bei Studienbeginn, zum Zeitpunkt 3 Monate und zum Zeitpunkt 6 Monate dargestellt. Zusätzlich wurden für die Zeitpunkte 3 Monate und 6 Monate mittels eines MMRM-Modells die LS-MW mit dem zugehörigen SEM und 95 %-KI bestimmt. Zudem wurde die Differenz der LS-MW zwischen den Behandlungsarmen mit dem dazugehörigen 95 %-KI und dem entsprechenden p-Wert berechnet. Ferner wurde als Effektschätzer die mittlere Differenz standardisiert durch das *Hedges' g* mit korrespondierenden 95 %-KI ermittelt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt sowohl für die PCS und die MCS als auch für dessen Einzelkomponenten.

Quelle: [3, 76]
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 Veränderung der Symptomatik und der körperlichen Funktionalität 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Der Endpunkt wurde anhand des SF-12 erhoben. Dabei wird die körperliche Funktionalität anhand der PCS und die mentale Funktionalität anhand der PCS des SF-12 erfasst. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer, welche in der ENVISION-Studie anhand des SF-12 ihre körperliche und mentale Funktionalität selbst bewertet haben und damit die Endpunkterheber darstellten, als auch die behandelnden Ärzte bezüglich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Die Auswertung der SF-12 Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Zum Erhebungszeitpunkten nach 3 und 6 Monaten hatten in beiden Studienarmen 98 % - 100 % der Studienteilnehmer und damit klar über 70 % der ITT-Population ihren körperlichen und mentalen Zustand anhand des SF-12 bewertet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zur Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse der körperlichen und mentalen Funktionalität schließen lassen können.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität wurden von den verblindeten Studienteilnehmern selbst erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Gesamtergebnis der PCS des SF-12		
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	45/46 (97,8)
Mittelwert (SD)	39,47 (9,83)	38,10 (9,82)
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (98,0)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	44,21 (10,93)	40,95 (10,60)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	4,75 (1,11) [2,55; 6,94]	2,85 (1,14) [0,59; 5,11]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI] p-Wert	1,90 [-1,24; 5,03] p = 0,232	
Hedges' g [95 %-KI]	0,25 [-0,16; 0,66]	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Monat 6		
n/N (%)	47/48 (98,0)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	44,49 (11,12)	39,63 (9,85)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	5,15 (1,16) [2,85 7,45]	1,46 (1,19) [-0,90; 3,83]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	3,69 [0,41; 6,96]	
p-Wert	p = 0,028	
Hedges' g [95 %-KI]	0,46 [0,05; 0,88]	

Quelle: [3, 4]

Die LS-Mittelwerte, die Unterschiede der LS-Mittelwerte zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden SEM sowie 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des MMRM-Modells berechet, bei dem der korrespondierende Wert zu Studienbeginn als kontinuierliche fixe Kovariate, die Stratifizierungsfaktoren sowie die Visiten, Behandlungen und die Angaben zu Behandkungen bei Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind.

a: Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die LS-Mittelwertsveränderung der PCS des SF-12, anhand derer die Studienteilnehmer in der ENVISION-Studie ihre körperliche Funktionalität bewertet haben, lag im Vergleich zum Wert bei Studienbeginn bei den Studienteilnehmern im Givosiran-Arm nach 3 Monaten bei 4,75 Punkten und nach 6 Monaten bei 5,15 Punkten. Das bedeutet, dass die Studienteilnehmer im Givosiran-Arm anhand der PCS des SF-12 ihre körperliche Funktionalität nach 6 Monaten Behandlung besser bewertet haben als zu Studienbeginn. Im Gegensatz hierzu betrug die LS-Mittelwertsveränderung bei den Studienteilnehmern des Kontrollarms nur 2,85 Punkte nach 3 Monaten und 1,46 Punkte nach 6 Monaten. Diese PCS-Daten des SF-12 zeigen auf, dass die Studienteilnehmer im Kontrollarm ihre körperliche Funktionalität nach 6 Monaten Behandlung ähnlich wie zu Studienbeginn bewertet haben. Beim Vergleich beider Studienarme weist die Differenz der LS-Mittelwerte nach 6 Monaten mit p = 0,028 auf einen signifikanten Vorteil von Givosiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms in Bezug auf die Verbesserung der körperlichen Funktionalität hin. Anhand der Auswertungen zum *Hedges' g* ist dieser Unterschied jedoch nicht klinisch relevant.

Um zu untersuchen, inwiefern sich die Studienbehandlung auf die verschiedenen körperlichen Aspekte, die anhand der Einzeldomänen der PCS des SF-12 erfasst und bewertet wurden, auswirken, wurden zusätzlich die Einzeldomänen der PCS ausgewertet. Die Ergebnisse der PCS-Einzeldomänen sind in der nachfolgenden Tabelle 4-58 dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand der fünf PCS-Einzeldomänen des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
1. PCS-Einzeldomäne *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*		
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	45/46 (97,83)
Mittelwert (SD)	37,44 (11,12)	39,27 (9,78)
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	43,31 (10,73)	40,58 (10,86)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	5,54 (1,32) [2,91; 8,16]	2,05 (1,35) [-0,64; 4,74]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI] p-Wert	3,48 [-0,26; 7,22] p = 0,068	
Hedges' g [95 %-KI]	0,38 [-0,03; 0,80]	
Monat 6		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	43,12 (11,61)	41,27 (10,85)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	5,49 (1,35) [2,82; 8,18]	2,76 (1,40) [-0,01; 5,53]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI] p-Wert	2,74 [-1,10; 6,58] p = 0,160	
Hedges' g [95 %-KI]	0,29 [-0,12; 0,70]	
2. PCS-Einzeldomäne *Physische Funktionsfähigkeit*		
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Mittelwert (SD)	42,80 (11,67)	41,15 (10,94)
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	44,84 (10,48)	44,06 (10,52)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	2,57 (1,15) [0,29; 4,85]	2,65 (1,16) [0,33; 4,96]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI] p-Wert	-0,08 [-3,30; 3,15] p = 0,963	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,01 [-0,42; 0,40]	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Monat 6		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	44,93 (11,48)	42,35 (10,31)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	2,47 (1,18) [0,13; 4,82]	0,93 (1,21) [-1,47; 3,34]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	1,54 [-1,80; 4,88]	
p-Wert	p = 0,363	
Hedges' g [95 %-KI]	0,19 [-0,22; 0,59]	
3. PCS-Einzeldomäne *Physisch-bedingte Rollenfunktion*		
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Mittelwert (SD)	37,01 (9,33)	36,40 (9,03)
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	41,26 (10,45)	38,79 (9,17)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	4,44 (1,17) [2,11; 6,78]	2,19 (1,20) [-0,18; 4,57]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	2,25 [-1,06; 5,56]	
p-Wert	p = 0,180	
Hedges' g [95 %-KI]	0,28 [-0,13; 0,69]	
Monat 6		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	43,09 (9,67)	38,33 (9,22)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	6,20 (1,11) [4,00; 8,41]	1,73 (1,14) [-0,53; 3,99]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	4,47 [1,34; 7,61]	
p-Wert	p = 0,006	
Hedges' g [95 %-KI]	0,58 [0,17; 0,99]	
4. PCS-Einzeldomäne *Körperliche Schmerzen*		
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Mittelwert (SD)	37,62 (9,89)	34,40 (9,03)

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	44,49 (10,94)	40,08 (11,08)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	7,34 (1,49) [4,38; 10,30]	4,55 (1,51) [1,56; 7,54]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	2,79 [-1,41; 7,00]	
p-Wert	p = 0,190	
Hedges' g [95 %-KI]	0,27 [-0,14; 0,68]	
Monat 6		
n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	44,95 (10,82)	36,55 (9,73)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	7,98 (1,37) [5,25; 10,70]	1,02 (1,40) [-1,76; 3,79]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	6,96 [3,08; 10,84]	
p-Wert	p < 0,001	
Hedges' g [95 %-KI]	0,73 [0,31; 1,15]	
5. PCS-Einzeldomäne *Vitalität*		
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	45/46 (97,83)
Mittelwert (SD)	42,51 (11,36)	42,29 (10,66)
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	43,83 (10,02)	43,08 (10,26)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	1,59 (1,44) [-1,28; 4,45]	0,84 (1,47) [-2,09; 3,77]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	0,74 [-3,33; 4,82]	
p-Wert	p = 0,718	
Hedges' g [95 %-KI]	0,08 [-0,33; 0,48]	
Monat 6		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	44,04 (10,02)	42,44 (9,52)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	1,78 (1,28) [-0,77; 4,33]	0,19 (1,32) [-2,43; 2,80]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	1,60 [-2,04; 5,23]	
p-Wert	p = 0,385	
Hedges' g [95 %-KI]	0,18 [-0,23; 0,59]	
Quelle: [3, 4]		

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Die LS-Mittelwerte, die Unterschiede der LS-Mittelwerte zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden SEM sowie 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des MMRM-Modells berechet, bei dem der korrespondierende Wert zu Studienbeginn als kontinuierliche fixe Kovariate, die Stratifizierungsfaktoren sowie die Visiten, Behandlungen und die Angaben zu Behandkungen bei Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. a: Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Konsistent für alle Einzeldomänen der PCS konnte anhand des Vergleiches der jeweiligen LS-Mittelwertsdifferenzen gezeigt werden, dass körperliche Krankheitsaspekte durch Givosiran nach 6 Monaten stärker verbessert werden können als durch die Behandlung des Kontrollarms. Für die PCS-Einzeldomänen *Physisch-bedingte Rollenfunktion* (p = 0,006) und *Körperliche Schmerzen* (p < 0,001) konnte ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Givosiran ausgemacht werden. In Bezug auf die Verbesserung der Schmerzen ist der Behandlungseffekt von Givosiran nach 6 Monaten anhand des *Hedges‘ g* der Einzeldomäne *Körperliche Schmerzen* zudem klinisch relevant (*Hedges‘ g* [95 %-KI: 0,73 [0,31; 1,15]).

Neben der Veränderung der körperlichen Funktionalität, gemessen anhand der PCS des SF-12, konnten die Studienteilnehmer in der ENVISION-Studie auch ihre mentale Funktionalität anhand der MCS des SF-12 bewerten. Die Veränderung der mentalen Funktionalität war in der ENVISION-Studie jedoch kein präspezifizierter Endpunkt. Aus Gründen der Transparenz wird die Veränderung der mentalen Funktionalität dennoch in der nachfolgenden Tabelle 4-59 deskriptiv zusammengefasst.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung der mentalen Funktionalität gemessen anhand der MCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Gesamtergebnis der MCS des SF-12		
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	45/46 (97,8)
Mittelwert (SD)	39,90 (8,30)	41,75 (10,29)
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (98,0)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	42,58 (10,37)	42,93 (11,61)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	2,66 (1,40) [-0,12; 5,45]	1,83 (1,44) [-1,03; 4,69]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	0,83 [-3,14; 4,81]	
p-Wert	p = 0,679	
Hedges' g [95 %-KI]	0,09 [-0,32; 0,50]	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Monat 6		
n/N (%)	46/46 (100,0)	47/48 (98,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	43,49 (10,12)	41,95 (11,41)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	3,32 (1,32) [0,70; 5,94]	0,89 (1,36) [-1,80; 3,58]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	2,43 [-1,31; 6,17]	
p-Wert	p = 0,200	
Hedges' g [95 %-KI]	0,27 [-0,14; 0,68]	

Quelle: [3, 4]

Die LS-Mittelwerte, die Unterschiede der LS-Mittelwerte zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden SEM sowie 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des MMRM-Modells berechet, bei dem der korrespondierende Wert zu Studienbeginn als kontinuierliche fixe Kovariate, die Stratifizierungsfaktoren sowie die Visiten, Behandlungen und die Angaben zu Behandkungen bei Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind.

a: Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die die Daten zur MCS des SF-12 aus Tabelle 4-59 legen nahe, dass kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Studienarmen bezüglich der Veränderung der mentalen Funktionalität nach 3 bzw. 6 Monaten vorlag. Um zu überprüfen, ob dennoch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich verschiedener mentaler bzw. sozialer Aspekte, die über die drei Einzeldomänen der MCS des SF-12 gemessen wurden, vorliegen, wurden zudem die Einzeldomänen der MCS analysiert. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 4-60 die Auswertungen der MCS-Einzeldomänen dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung der mentalen Funktionalität gemessen anhand der drei MCS-Einzeldomänen des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
1. MCS-Einzeldomäne *Mentale Gesundheit*		
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	45/46 (97,82)
Mittelwert (SD)	41,14 (7,89)	42,920 (8,96)
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	44,32 (9,71)	44,13 (11,58)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	3,18 (1,33) [0,54; 5,82]	1,72 (1,37) [-0,99; 4,43]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	1,46 [-2,31; 5,23]	
p-Wert	p = 0,444	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Hedges' g [95 %-KI]	0,16 [-0,25; 0,57]	
Monat 6		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	44,93 (10,11)	42,89 (10,86)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	3,62 (1,28) [1,08; 6,16]	0,57 (1,31) [-2,04; 3,19]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI] p-Wert	3,05 [-0,58; 6,68] p = 0,099	
Hedges' g [95 %-KI]	0,35 [-0,07; 0,76]	
2. MCS-Einzeldomäne *Emotionale Rollenfunktion*		
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	46/46 (100,0)
Mittelwert (SD)	37,98 (12,23)	36,62 (12,10)
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	40,90 (11,73)	40,91 (12,44)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	3,57 (1,52) [0,56; 6,59]	4,14 (1,54) [1,07; 7,21]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI] p-Wert	-0,57 [-4,84; 3,71] p = 0,793	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,05 [-0,46; 0,35]	
Monat 6		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	42,10 (10,76)	39,67 (11,94)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	4,62 (1,34) [1,95; 7,28]	2,90 (1,38) [0,16; 5,63]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI] p-Wert	1,72 [-2,08; 5,51] p = 0,371	
Hedges' g [95 %-KI]	0,18 [-0,22; 0,59]	
3. MCS-Einzeldomäne *Soziale Funktionalität*		
Studienbeginn		
Studienbeginn n/N (%)	48/48 (100,0)	45/46 (97,83)
Mittelwert (SD)	37,07 (10,26)	40,10 (10,25)
Monat 3		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	41,95 (9,29)	40,66 (10,15)

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	4,07 (1,25) [1,57; 6,56]	1,57 (1,28) [-0,98; 4,12]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	2,49 [-1,06; 6,05]	
p-Wert	p = 0,167	
Hedges' g [95 %-KI]	0,29 [-0,12; 0,70]	
Monat 6		
n/N (%)	47/48 (97,92)	46/46 (100,0)
Tatsächlicher Mittelwert (SD)	43,09 (9,24)	38,92 (9,83)
Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn (SEM) [95 %-KI]	5,04 (1,24) [2,58; 7,50]	-0,21 (1,27) [-2,73; 2,32]
Differenz der LS-Mittelwertsveränderungen[a] [95 %-KI]	5,25 [1,73; 8,76]	
p-Wert	p = 0,004	
Hedges' g [95 %-KI]	0,62 [0,20; 1,03]	

Quelle: [3, 4]

Die LS-Mittelwerte, die Unterschiede der LS-Mittelwerte zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden SEM sowie 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des MMRM-Modells berechet, bei dem der korrespondierende Wert zu Studienbeginn als kontinuierliche fixe Kovariate, die Stratifizierungsfaktoren sowie die Visiten, Behandlungen und die Angaben zu Behandkungen bei Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind.

a: Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Analog und konsistent zu den Ergebnissen der PCS-Einzeldomänen kann auch anhand der Ergebnisse der Einzeldomänen der MCS gezeigt werden, dass bei Behandlung mit Givosiran die Studienteilnehmer ihren mentalen Zustand nach 6 Monaten insgesamt besser einschätzen als bei Studienbeginn. Für die MCS-Einzeldomäne *Soziale Funktionalität* konnte dabei anhand der LS-Mittelwertsdifferenzen beider Studienarme ein signifikanter Behandlungseffekt (p = 0,004) zugunsten von Givosiran ausgemacht werden. Dieser signifikante Vorteil von Givosiran ist anhand des berechneten *Hedges‘ g* zudem klinisch relevant (*Hedges‘ g* [95 %-KI: 0,62 [0,20; 1,03]).

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.3.2 Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive

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 der Veränderung des globalen Zustandes

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Die Veränderung des globalen Zustands aus Patientenperspektive im Vergleich zu Studienbeginn wurde anhand des PGIC nach 6 Monaten erhoben. Die Erhebung und Bewertung des globalen Zustands wird dabei über eine 7-Punkte-Skala, bei der ein Punkt eine sehr starke Verbesserung, vier Punkte keinerlei Veränderung und sieben Punkte eine sehr starke Verschlechterung des globalen Zustands implizieren: • 1 Punkt: sehr starke Verbesserung • 2 Punkte: starke Verbesserung • 3 Punkte: geringfügige Verbesserung • 4 Punkte: keine Veränderung • 5 Punkte: geringfügige Verschlechterung • 6 Punkte: starke Verschlechterung • 7 Punkte: sehr starke Verschlechterung Die Erhebung und Dokumentation des PGIC erfolgte mittels eCRF. <u>Darstellung der Ergebnisse:</u> Die Analyse des Endpunkts Veränderung des globalen Zustandes erfolgte auf Basis der FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst. Die Auswertung der Veränderung des globalen Zustandes bei Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn erfolgte hierbei zunächst deskriptiv auf Basis der oben genannten Bewertungskategorien des PGIC. Hierbei wurde tabellarisch die Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Studienteilnehmer, die Anzahl der Studienteilnehmer mit der jeweiligen Veränderung sowie ihr Verhältnis zu der Gesamtpopulation im jeweiligen Behandlungsarm dargestellt. Ferner wurde die Veränderung des globalen Zustandes bei Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn in zwei unterschiedlichen *Responder*-Analysen ausgewertet. In der *Responder*-Analyse I wurde dabei die Anzahl sowie der prozentuale Anteil der Studienteilnehmer, die eine Verbesserung ihres globalen Zustands (definiert als sehr starke, starke oder geringfügige Verbesserung) im Vergleich zur Anzahl und dem prozentualen Anteil der Studienteilnehmer, die keine Verbesserung erfuhren, analysiert. In der *Responder*-Analyse 2, die *post-hoc* definiert wurde, wurde die Anzahl sowie der prozentuale Anteil der Studienteilnehmer, die eine deutliche Verbesserung (definiert als sehr starke oder starke Verbesserung) im Vergleich zur Anzahl und dem prozentualen Anteil der Studienteilnehmer ohne deutliche Verbesserung ermittelt. Ferner wurden für beide *Responder*-Analysen das RR, OR sowie die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer ermittelt. Die korrespondierenden p-Werte zum RR und OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests berechnet. Die Ermittlung der p-Werte zur Risikodifferenz erfolgte auf Basis binomialer Testung.

Quelle: [3, 76]
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung des globalen Zustandes der Patienten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Der Endpunkt wurde des 7-Punkte PGIC erfasst. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer, welche in der ENVISION-Studie anhand des PGIC ihren globalen Zustand selbst bewertet haben und damit die Endpunkterheber darstellten, als auch die behandelnden Ärzte bezüglich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Zum Erhebungszeitpunkt der PGIC-Daten nach 6 Monaten hatten in beiden Studienarmen 77,1 % (Givosiran-Arm) bzw. 82,6 % (Kontrollarm) und damit über 70 % der Studienteilnehmer in der ITT-Population ihren globalen Zustand bewertet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zur Veränderung des globalen Patientenzustandes übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse des globalen Patientenzustandes schließen lassen können.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur Veränderung des globalen Zustandes der Patienten wurden von den verblindeten Studienteilnehmern selbst erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung des globalen Patientenzustandes (Deskriptive Darstellung) gemessen anhand des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Veränderung des globalen Zustandes bei Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn (Anhand des PGIC)		
Vollständigkeitsstatus; n/N (%)	37/48 (77,1)	38/46 (82,6)
Sehr starke Verbesserung; n/N (%)	10/48 (20,8)	0/46 (0,0)
Starke Verbesserung; n/N (%)	12/48 (25,0)	7/46 (15,2)
Geringfügige Verbesserung; n/N (%)	11/48 (22,9)	7/46 (15,2)
Keine Veränderung; n/N (%)	1/48 (2,1)	16/46 (34,8)
Geringfügige Verschlechterung; n/N (%)	2/48 (4,2)	6/46 (13,0)
Starke Verschlechterung; n/N (%)	0/48 (0,0)	2/46 (4,3)
Sehr starke Verschlechterung; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
Fehlend; n/N (%)	11/48 (22,9)	8/46 (17,4)
Quelle: [3, 4] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Ergebnisse zur Veränderung des globalen Zustands nach 6 Monaten Studienbehandlung, gemessen anhand des PGIC, sind deskriptiv in Tabelle 4-63 dargestellt. Im Vergleich zum Kontrollarm, bei dem kein einziger Studienteilnehmer angab, dass sich dessen Zustand sehr stark verbessert hat (0 %), berichtete fast jeder fünfte Studienteilnehmer eine sehr starke Verbesserung des globalen Zustandes nach Behandlung mit Givosiran (20,8 %). Der Anteil der Studienteilnehmer im Kontrollarm, die keinerlei Veränderung erfuhren, war mit 34,8 % deutlich höher als der entsprechende Anteil der Studienteilnehmer im Givosiran-Arm (2,1 %).

Neben der deskriptiven Auswertung wurden zur Veränderung des globalen Zustandes nach 6 Monaten Studienbehandlung *Responder*-Analysen durchgeführt. Bei der *Responder*-Analyse I, deren Ergebnisse in Tabelle 4-64 dargestellt sind, wurde der Anteil an Studienteilnehmern, die eine generelle Verbesserung (sehr starke, starke oder geringfügige Verbesserung) ihres globalen Zustandes berichtet haben, ermittelt und zwischen den Behandlungsarmen verglichen.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung des globalen Patientenzustandes (*Responder*-Analyse I) gemessen anhand des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
PGIC Responder-Analyse I: *Anzahl der Studienteilnehmer mit Verbesserung*[a]		
Verbesserung[a]; n/N (%)	33/48 (68,8)	14/46 (30,4)
Keine Verbesserung[b]; n/N (%)	15/48 (31,3)	32/46 (69,6)
RR [95 %-KI]; p-Wert[c]	2,31 [1,42; 3,76]; $p = 2{,}06 \times 10^{-4}$	
OR [95 %-KI]; p-Wert[c]	5,20 [2,14; 12,66]; $p = 2{,}30 \times 10^{-4}$	
RD [95 %-KI]; p-Wert[d]	38,64 [19,38; 57,90]; $p = 1{,}37 \times 10^{-4}$	

Quelle: [3, 4]

a: Eine Verbesserung ist definiert als sehr starke, starke oder geringfügige Verbesserung.
b: Studienteilnehmer, bei denen der die Angaben bei Monat 6 fehlend waren, gingen in die Analyse als *Non-Responder* ohne Verbesserung ein.
c: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
d: Der p-Werte zur Risikodifferenz wurde mittels binomialer Testung ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhand der *Responder*-Analyse I (Tabelle 4-64) lag der prozentuale Anteil der Studienteilnehmer mit jeglicher selbstberichteten Verbesserung des globalen Zustandes nach 6 Monaten im Givosiran-Arm bei 68,8 %. Im Vergleich hierzu betrug der Anteil der *Responder* im Kontrollarm nur 30,4 %. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,31 [1,42; 3,76]; $p = 2{,}06 \times 10^{-4}$) und zeigt einen relevanten Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm auf.

In der *Responder*-Analyse I wurden auch jene Studienteilnehmer als Responder berücksichtigt, die ihren globalen Gesundheitszustand als „*geringfügig verbessert*“ bewertet haben. Da der G-BA in einer vorherigen Nutzenbewertung die klinische Relevanz des Unterschiedes der Kategorien „*geringfügige Verbesserung*“ und „*keine Verbesserung*“ kritisch angemerkt hat [73], wurde zusätzlich eine *Responder*-Analyse durchgeführt, bei welcher der Anteil der Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung, definiert als „*starke Verbesserung*“ und „*sehr starke Verbesserung*“, zwischen den Behandlungsarmen vergliche wurde *Responder*-Analyse II). Die Ergebnisse dieser Auswertung sind der Tabelle 4-65 zu entnehmen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Veränderung des globalen Patientenzustandes (*Responder*-Analyse II) gemessen anhand des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
PGIC Responder-Analyse II: *Anzahl der Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung*[a]		
Deutliche Verbesserung[a]; n/N (%)	22/48 (45,8)	7/46 (15,2)
Keine Verbesserung[b]; n/N (%)	26/48 (54,2)	39/46 (84,8)
RR [95 %-KI]; p-Wert[c]	3,15 [1,40; 7,08]; $p = 1{,}47 \times 10^{-3}$	
OR [95 %-KI]; p-Wert[c]	4,21 [1,62; 10,90]; $p = 1{,}85 \times 10^{-3}$	
RD [95 %-KI]; p-Wert[d]	30,64 [12,37; 48,92]; $p = 1{,}26 \times 10^{-3}$	

Quelle: [3, 4]

a: Eine deutliche Verbesserung ist definiert als sehr starke oder starke Verbesserung.
b: Studienteilnehmer, bei denen der die Angaben bei Monat 6 fehlend waren, gingen in die Analyse als *Non-Responder* ohne deutliche Verbesserung ein. Studienteilnehmer, welche die Veränderung ihres globalen Zustandes als geringfügig besser einstuften, gingen in die Analyse ebenfalls als *Non-Responder* ein.
c: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
d: Der p-Werte zur Risikodifferenz wurde mittels binomialer Testung ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auch der Anteil der Studienteilnehmer, die anhand der Kriterien der *Responder*-Analyse II ihren globalen Zustand eindeutig als verbessert bewertet haben, war mit 45,8 % im Givosiran-Arm deutlich höher als mit 15,2 % im Kontrollarm. Insgesamt haben im Vergleich zu den Studienteilnehmern im Kontrollarm signifikant mehr Studienteilnehmer im Givosiran-Arm eine eindeutige Verbesserung ihres globalen Zustandes berichtet (RR [95 %-KI]: 3,15 [1,40; 7,08]; $p = 1{,}47 \times 10^{-3}$), was einen relevanten Vorteil von Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm belegt.

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.3.3 Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Der von Alnylam entwickelte selbstberichtende PPEQ-Fragebogen dient der Erhebung und Evaluation der krankheitsspezifischen Lebensqualität von AHP-Patienten. Der PPEQ umfasst acht Fragen anhand derer die Studienteilnehmer der ENVISION den selbst wahrgenommenen Einfluss ihrer Behandlung auf älltägliche Aktivitäten (Frage 1-5) sowie die Behandlungserfahrung (Frage 6-8) bewerten können. Diese umfassen die Veränderung in Bezug auf: 1. die Fähigkeit zum Reisen (> 1 Tag) für die Arbeit oder Freizeit, 2. die Teilnahme an sozialen Aktivitäten wie Freunde besuchen, 3. die Planung von Terminen in der Zukunft wie arbeitsbedingte Treffen oder Treffen mit Freunden, 4. die Ausübung von Haushaltsaktivitäten wie Essen, Kochen oder Putzen, 5. die Ausübung von moderaten sportlichen Aktivitäten wie mindestens 20 minutiges Gehen, 6. die Zufriedenheit mit der aktuellen Porphyrie-Behandlung, 7. die Gesamtzufriendenheit mit der Porphyrie-Behandlung und 8. wie oft sie in den letzten vier Wochen den Eindruck hatten, dass die Studienbehandlung ihnen eine Rückkehr in ein normales Leben ermöglicht. Die Beantwortung der Fragen durch die Studienteilnehmer selbst erfolgte dabei für Frage 1-7 auf Grundlage der Antwortmöglichkeiten „*viel besser*“, „*geringfügig besser*“, „*keine Veränderung*“, „*geringfügig schlechter*“, „*viel schlechter*“ sowie „*nicht anwendbar*“ (*not applicable*). Auf Frage 8 konnten die Studienteilnehmer mit „*immer*“, „*meistens*“, „*manchmal*“, „*kaum*“ und „*niemals*“ antworten. Die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mittels PPEQ wurde in der Studie ENVISION auf Basis der Veränderung nach 6 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn operationalisiert. Die Dokumentation der Daten erfolgte mittels eCRF. Darstellung der Ergebnisse: Die Analyse der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erfolgte auf Basis der FAS-Population, die alle Studienteilnehmer mit AHP umfasst. Die Auswertung der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn erfolgte hierbei deskriptiv für jede Frage des PPEQ getrennt nach Antwortmöglichkeiten. Hierbei wurde tabellarisch die Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Studienteilnehmer, die Anzahl der Studienteilnehmer mit der jeweiligen Veränderung sowie ihr Verhältnis zu der Gesamtpopulation in den Behandlungsarmen dargestellt. Zusätzlicher zur deskriptiven Statistik wurde zudem eine *Responder*-Analyse durchgeführt, in der die Anzahl sowie der prozentuale Anteil der Studienteilnehmer, die eine deutliche Verbesserung (definiert als ”*viel besseren*” Zustand) im Vergleich zur Anzahl und dem prozentualen Anteil der Studienteilnehmer ohne deutliche Verbesserung innerhalb beider Studienarme ermittelt wurde. Ferner wurde das RR, OR sowie die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer bestimmt. Die korrespondierenden p-Werte zum RR und OR wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests berechnet. Die Ermittlung der p-Werte zur Risikodifferenz erfolgte auf Basis binomialer Testung.

Studie	Operationalisierung
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Veränderung des krankheits-spezifischen Lebensqualität[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Der Endpunkt wurde des PPEQ erfasst. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. Daher waren sowohl die Studienteilnehmer, welche in der ENVISION-Studie anhand des PPEQ ihre krankheitsspezifische Lebensqualität selbst bewertet haben und damit die Endpunkterheber darstellten, als auch die behandelnden Ärzte bezüglich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population. Zum Erhebungszeitpunkt der PPEQ-Daten nach 6 Monaten hatten in beiden Studienarmen 77,1 % (Givosiran-Arm) bzw. 82,6 % (Kontrollarm) und damit über 70 % der Studienteilnehmer in der ITT-Population ihren globalen Zustand bewertet.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität übereinstimmend und konsistent. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bezüglich der Analyse des globalen Patientenzustandes schließen lassen können.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Daten zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurden von den verblindeten Studienteilnehmern selbst erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente und konsistente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (Deskriptive Darstellung) gemessen anhand des PPEQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn (anhand des PPEQ)		
1. Reisen > 1 Tag für die Arbeit oder zum Vergnügen		
Vollständigkeitsstatus; n/N (%)	37/48 (77,1)	38/46 (82,6)
Starke Verbesserung; n/N (%)	13/48 (27,1)	5/46 (10,9)
Geringfügige Verbesserung; n/N (%)	6/48 (12,5)	3/46 (6,5)
Keine Veränderung; n/N (%)	10/48 (20,8)	24/46 (52,2)
Geringfügige Verschlechterung; n/N (%)	4/48 (8,3)	2/46 (4,3)
Starke Verschlechterung; n/N (%)	1/48 (2,1)	2/46 (4,3)
Nicht anwendbar; n/N (%)	3/48 (6,3)	2/46 (4,3)
Fehlend; n/N (%)	11/48 (22,9)	8/46 (17,4)
2. Teilnahme an sozialen Aktivitäten		
Vollständigkeitsstatus; n/N (%)	37/48 (77,1)	38/46 (82,6)
Starke Verbesserung; n/N (%)	13/48 (27,1)	3/46 (6,5)

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Geringfügige Verbesserung; n/N (%)	13/48 (27,1)	5/46 (10,9)
Keine Veränderung; n/N (%)	5/48 (10,4)	25/46 (54,3)
Geringfügige Verschlechterung; n/N (%)	3/48 (6,3)	3/46 (6,5)
Starke Verschlechterung; n/N (%)	2/48 (4,2)	2/46 (4,3)
Nicht anwendbar; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
Fehlend; n/N (%)	11/48 (22,9)	8/46 (17,4)
3. Planung zukünftiger Ereignisse		
Vollständigkeitsstatus; n/N (%)	37/48 (77,1)	38/46 (82,6)
Starke Verbesserung; n/N (%)	13/48 (27,1)	4/46 (8,7)
Geringfügige Verbesserung; n/N (%)	11/48 (22,9)	5/46 (10,9)
Keine Veränderung; n/N (%)	8/48 (16,7)	22/46 (47,8)
Geringfügige Verschlechterung; n/N (%)	3/48 (6,3)	5/46 (10,9)
Starke Verschlechterung; n/N (%)	1/48 (2,2)	2/46 (4,3)
Nicht anwendbar; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
Fehlend; n/N (%)	11/48 (22,9)	8/46 (17,4)
4. Ausübung von Aktivitäten im Haushalt		
Vollständigkeitsstatus; n/N (%)	37/48 (77,1)	38/46 (82,6)
Starke Verbesserung; n/N (%)	13/48 (27,1)	2/46 (4,3)
Geringfügige Verbesserung; n/N (%)	10/48 (20,8)	7/46 (15,2)
Keine Veränderung; n/N (%)	8/48 (16,7)	22/46 (47,8)
Geringfügige Verschlechterung; n/N (%)	3/48 (6,3)	5/46 (10,9)
Starke Verschlechterung; n/N (%)	2/48 (4,2)	2/46 (4,3)
Nicht anwendbar; n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
Fehlend; n/N (%)	11/48 (22,9)	8/46 (17,4)
5. Moderate körperliche Aktivität		
Vollständigkeitsstatus; n/N (%)	37/48 (77,1)	38/46 (82,6)
Starke Verbesserung; n/N (%)	12/48 (25,0)	2/46 (4,3)
Geringfügige Verbesserung; n/N (%)	9/48 (18,8)	5/46 (10,9)
Keine Veränderung; n/N (%)	8/48 (16,7)	25/46 (54,3)
Geringfügige Verschlechterung; n/N (%)	4/48 (8,3)	4/46 (8,7)
Starke Verschlechterung; n/N (%)	2/48 (4,2)	1/46 (2,2)
Nicht anwendbar; n/N (%)	2/48 (4,2)	1/46 (2,2)
Fehlend; n/N (%)	11/48 (22,9)	8/46 (17,4)

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
6. Zufriedenheit mit der aktuellen Porphyriebehandlung		
Vollständigkeitsstatus; n/N (%)	36/48 (0,8)	37/46 (80,4)
Starke Verbesserung; n/N (%)	26/48 (54,2)	3/46 (6,5)
Geringfügige Verbesserung; n/N (%)	5/48 (20,8)	5/46 (10,9)
Keine Veränderung; n/N (%)	4/48 (8,3)	22/46 (47,8)
Geringfügige Verschlechterung; n/N (%)	0/48 (0,0)	4/46 (8,7)
Starke Verschlechterung; n/N (%)	1/48 (2,1)	3/46 (6,5)
Nicht anwendbar; n/N (%)	0/48 (0,0)	0/46 (0,0)
Fehlend; n/N (%)	12/48 (25,0)	9/46 (19,6)
7. Allgemeine Zufriedenheit mit der Porphyriebehandlung		
Vollständigkeitsstatus; n/N (%)	36/48 (75,0)	37/46 (80,4)
Starke Verbesserung; n/N (%)	26/48 (54,2)	5/46 (10,9)
Geringfügige Verbesserung; n/N (%)	5/48 (10,4)	7/46 (15,2)
Keine Veränderung; n/N (%)	3/48 (6,3)	19/46 (41,3)
Geringfügige Verschlechterung; n/N (%)	1/48 (2,1)	3/46 (6,5)
Starke Verschlechterung; n/N (%)	1/48 (2,1)	3/46 (6,5)
Nicht anwendbar; n/N (%)	0/48 (0,0)	0/46 (0,0)
Fehlend; n/N (%)	12/48 (25,0)	9/46 (19,6)
8. Eindruck, dass die Behandlung mit dem Studienmedikament zur Rückkehr in ein normales Leben beiträgt		
Vollständigkeitsstatus; n/N (%)	36/48 (75,0)	37/46 (80,4)
Immer; n/N (%)	15/48 (31,3)	2/46 (4,3)
Meistens; n/N (%)	9/48 (18,8)	2/46 (4,3)
Manchmal; n/N (%)	3/48 (6,3)	5/46 (10,9)
Kaum; n/N (%)	5/48 (10,4)	8/46 (17,4)
Niemals; n/N (%)	4/48 (8,3)	20/46 (43,5)
Fehlend; n/N (%)	12/48 (25,0)	9/46 (19,6)
Quelle: [3, 4] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In Tabelle 4-68 sind deskriptiv die Ergebnisse der 8 Fragen des PPEQ, die von den Studienteilnehmern selbst beantwortet wurden, zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität nach 6 Monaten Studienbehandlung dargestellt.

Dabei wird deutlich, dass der prozentuale Anteil der Studienteilnehmer im Givosiran-Arm, ihre Lebensqualität anhand der Fragen 1-7 als deutlich verbessert bewerteten, stets höher war als der entsprechende Anteil an Studienteilnehmern im Kontrollarm.

Auch der Anteil der Studienteilnehmer, die gemäß der Beantwortung der Frage 8 immer den Eindruck hatten, dass die Behandlung mit dem Studienmedikament ihnen die Rückkehr in ein normales Leben ermöglich, war im Givosiran-Arm mit 31,3 % höher als im Kontrollarm mit 4,3 %. Im Gegensatz hierzu lag der Anteil der Studienteilnehmer, die niemals den Eindruck hatten, dass die Behandlung mit Studienmedikament zur Rückkehr in ein normales Leben beiträgt, im Givosiran-Arm mit 8,3 % deutlich niedriger als im Kontrollarm mit 43,5 %. Insgesamt impliziert bereits die deskriptive Darstellung der PPEQ-Ergebnisse einen Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.

Um die Ergebnisse des PPEQ zudem statistisch auszuwerten wurden *Responder*-Analysen durchgeführt. Dabei wurde pro Behandlungsarm der Anteil an Studienteilnehmern mit deutlicher Verbesserung (Antwort auf Frage 1-7: „*Viel besser*“ bzw. Frage 8: „*Immer*“) ermittelt und miteinander verglichen. Die *Responder*-Analyse erfolgte separat für jede der 8 Fragen des PPEQ. Alle Studienteilnehmer, die gemäß dieser Definition keine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität berichteten bzw. für die keine Daten vorlagen, gingen in die Analyse als *Non-Responder* ein. Die Ergebnisse der *Responder*-Analyse sind in der nachfolgenden Tabelle 4-69 dargestellt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (*Responder*-Analyse) gemessen anhand des PPEQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Responder-Analyse: Anteil an Studienteilnehmern mit deutlicher Verbesserung[a]		
1. Reisen > 1 Tag für die Arbeit oder zum Vergnügen		
Deutliche Verbesserung [a]; n/N (%)	13/48 (27,1)	5/46 (10,9)
Keine deutliche Verbesserung[b]; n/N (%)	35/48 (72,9)	41/46 (89,1)
RR [95 %-KI]; p-Wert[e]	2,63 [0,92; 7,52]; p = 4,84 x 10^{-2}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[e]	2,86 [0,95; 8,62]; p = 6,86 x 10^{-2}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[f]	16,28 [0,19; 32,37]; p = 4,74 x 10^{-2}	
2. Teilnahme an sozialen Aktivitäten		
Deutliche Verbesserung [a]; n/N (%)	13/48 (27,1)	3/46 (6,5)
Keine deutliche Verbesserung[b]; n/N (%)	35/48 (72,9)	43/46 (93,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[e]	4,33 [1,16; 16,15]; p = 1,09 x 10^{-2}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[e]	4,55 [1,27; 16,32]; p = 1,37 x 10^{-2}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[f]	20,34 [5,21; 35,46]; p = 8,97 x 10^{-3}	
3. Planung zukünftiger Ereignisse		
Deutliche Verbesserung [a]; n/N (%)	13/48 (27,1)	4/46 (8,7)
Keine deutliche Verbesserung[b]; n/N (%)	35/48 (72,9)	42/46 (91,3)
RR [95 %-KI]; p-Wert[e]	3,28 [1,04; 10,35]; p = 2,32 x 10^{-2}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[e]	3,61 [1,11; 11,77]; p = 3,25 x 10^{-2}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[f]	18,61 [2,98; 34,24]; p = 2,01 x 10^{-2}	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
4. Ausübung von Aktivitäten im Haushalt		
Deutliche Verbesserung [a]; n/N (%)	13/48 (27,1)	2/46 (4,3)
Keine deutliche Verbesserung[b]; n/N (%)	35/48 (72,9)	44/46 (95,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert[e]	6,70 [1,49; 30,16]; p = 2,98 x 10^{-3}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[e]	8,60 [1,73; 42,62]; p = 4,16 x 10^{-3}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[f]	22,90 [8,34; 37,46]; p = 2,40 x 10^{-3}	
5. Moderate körperliche Aktivität		
Deutliche Verbesserung [a]; n/N (%)	12/48 (25,0)	2/46 (4,3)
Keine deutliche Verbesserung[b]; n/N (%)	36/48 (75,0)	44/46 (95,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert[e]	6,12 [1,33; 28,29]; p = 5,85 x 10^{-3}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[e]	7,31 [1,51; 35,34]; p = 8,12 x 10^{-3}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[f]	20,87 [6,61; 35,12]; p = 4,58 x 10^{-3}	
6. Zufriedenheit mit der derzeitigen Porphyriebehandlung		
Deutliche Verbesserung [a]; n/N (%)	26/48 (54,2)	3/46 (6,5)
Keine deutliche Verbesserung[b]; n/N (%)	22/48 (45,8)	43/46 (93,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[e]	8,10 [2,64; 24,90]; p = 1,12 x 10^{-6}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[e]	16,43 [4,43; 61,01]; p = 5,83 x 10^{-7}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[f]	47,37 [30,84; 63,90]; p = 1,54 x 10^{-7}	
7. Allgemeine Zufriedenheit mit der Porphyriebehandlung		
Deutliche Verbesserung [a]; n/N (%)	26/48 (54,2)	5/46 (10,9)
Keine deutliche Verbesserung[b]; n/N (%)	22/48 (45,8)	41/46 (89,1)
RR [95 %-KI]; p-Wert[e]	5,10 [2,12; 12,30]; p = 1,09 x 10^{-5}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[e]	9,83 [3,26; 29,65]; p = 9,75 x 10^{-6}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[f]	43,58 [26,12; 61,03]; p = 3,32 x 10^{-6}	
8. Hilfreicher Beitrag des Studienmedikaments zum alltäglichen Leben		
Deutliche Verbesserung [c]; n/N (%)	15/48 (31,3)	2/46 (4,3)
Keine deutliche Verbesserung [d]; n/N (%)	33/48 (68,8)	44/46 (95,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert[e]	7,75 [1,74; 34,60]; p = 7,28 x 10^{-4}	
OR [95 %-KI]; p-Wert[e]	10,00 [2,13; 46,88]; p = 8,94 x 10^{-4}	
RD [95 %-KI]; p-Wert[f]	26,82 [11,82; 41,82]; p = 6,09 x 10^{-4}	

Quelle: [3, 4]

a: Eine deutliche Verbesserung ist definiert als sehr starke und starke Verbesserung.
b: Studienteilnehmer, bei denen die Angaben bei Monat 6 fehlend waren, gingen in die Analyse als *Non-Responder* ohne deutliche Verbesserung ein. Studienteilnehmer, welche die Veränderung ihrer Lebensqualität als geringfügig besser einstuften, gingen in die Analyse ebenfalls als *Non-Responder* ein.
c: Eine deutliche Verbesserung ist definiert als Beitrag des Studienmedikamentes, welcher bezüglich der Rückkehr in ein normales Leben immer als hilfreich von den Studienteilnehmern erachtet wird.
d: Studienteilnehmer, bei denen der die Angaben nach Monat 6 fehlend waren, gingen in die Analyse als *Non-Responder* ohne deutliche Verbesserung ein. Studienteilnehmer, welche den Beitrag des Studienmedikaments bezüglich der Rückkehr in ein normales Leben nur meistens als hilfreich einstuften, gingen in die Analyse

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
ebenfalls als *Non-Responder* ein. e: Die p-Werte zu den Effektschätzern wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt. f: Der p-Werte zur Risikodifferenz wurde mittels binomialer Testung ermittelt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die *Responder*-Analyse zeigt, dass der Anteil der Studienteilnehmer, die ihre Lebensqualität als verbessert bewertet haben, im Givosiran-Arm konsistent bezüglich der Beantwortung aller Fragen des PPEQ signifikant höher war als im Kontrollarm. Bis auf die Ergebnisse zur Frage 1 lag daher das KI des RR aller Ergebnisse komplett oberhalb von 1, was eindeutig einen Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität durch die AHP-Behandlung belegt.

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen

4.3.1.3.1.4.1 Auftreten von unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Auftreten von UE

Studie	Operationalisierung
ENVISION (ALN-AS1-003)	Endpunktbeschreibung: Nebenwirkungen in Sinne des Auftretens von UE wurden ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende des *Follow-up* dokumentiert. Alle UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führten, und UE, die zum Tod führten, wurden herangezogen und nach SOC und PT gemäß MedDRA-Angabe (Version 18.0) kodiert. Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *Safety*-Population (N = 94). Diese beinhaltet alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, in Abhängigkeit davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhaltenen haben. Darstellung der Ergebnisse: Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *Safety*-Population (N = 94). Diese beinhaltet alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, in Abhängigkeit davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. UE wurden wie folgt gelistet: • Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE jeglichen Grades, milden UE, moderaten UE, schweren UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben, UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben und UE, die zum Tod geführt haben. Gemäß des Studienberichtes waren milde, moderate und schwere UE wie folgt definiert: • *Milde UE*: asymptomatische oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder disgnostische Beobachtungen; keine Intervention angezeigt • *Moderate UE*: minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Beeinträchtigung von altersgerechten, alltäglichen Aktivitäten (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Erledigung von Einkäufen etc.) • *Schwere UE*: schwere oder medizinisch signifikante, aber nicht unmittelbar lebensbedrohliche Symptome; Hospitalisierung oder längere Krankhenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend, Einschränkung der Selbstversorgung und alltäglicher Aktivitäten (z. B. Baden, An- und Ausziehen; Toilettengang etc.); ODER lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; ODER töglich aufgrund von UE Zudem wurden die UE wie folgt nach SOC und PT ausgewertet: • Auftreten jeglicher UE, die mindestens in einem Studienarm bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer auftraten • Auftreten von UE schweren Grades • Auftreten von SUE Die Analyse der UE in der *Safety*-Population stellt tabellarisch die Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Studienteilnehmer, die Anzahl der Studienteilnehmer mit UE sowie ihr Verhältnis zu der Gesamtpopulation im jeweiligen Behandlungsarm dar. Zudem wurden RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-KI als Effektschätzer sowie die entsprechenden p-Werte berechnet.

Studie	Operationalisierung
Quelle: [3, 76] Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Auftreten von UE 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
ENVISION (ALN-AS1-003)						
Auftreten von UE jeglichen Grades	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Auftreten von UE milden Grades	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Auftreten von UE moderaten Grades	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Auftreten von UE schweren Grades	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Auftreten von SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studien-medikation geführt haben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die ENVISION-Studie ist eine doppelt verblindete Studie mit OLE-Phase. In der DB-Studienphase waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die Behandler und somit die Endpunkterheber verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgt auf Basis der *Safety*-Population, welche sämtliche randomisierte Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasst. Damit entspricht die Analysepopulation zu 100 % der ITT-Population.

Ergebnisabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zur ENVISION-Studie beschreiben die Erhebung und die Analyse der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen transparent und übereinstimmend. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann daher ausgeschlossen werden.

Sonstige Aspekte

Es liegen gemäß der Studienunterlagen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Endpunkte zu den Nebenwirkungen schließen lassen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurden verblindet erhoben und das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig eingestuft

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Auftreten von UE jeglichen Grades für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Nebenwirkungen – Übersicht der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE jeglichen Grades		
n/N (%)	43/48 (89,6)	37/46 (80,4)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,12 [0,93; 1,36]; p = 0,192	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	2,01 [0,67; 6,09]; p = 0,253	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	9,49 [-5,23; 24,21]; p = 0,203	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE milden Grades		
n/N (%)	42/48 (87,5)	35/46 (76,1)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,16 [0,94; 1,42]; p = 0,145	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	2,16 [0,75; 6,21]; p = 0,188	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	11,59 [-4,35; 27,53]; p = 0,152	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE moderaten Grades		
n/N (%)	22/48 (45,8)	24/46 (52,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,90 [0,59; 1,35]; p = 0,607	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,80 [0,35; 1,83]; p = 0,680	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	-6,06 [-26,93; 14,81]; p = 0,565	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit schweren UE		
n/N (%)	8/48 (16,7)	5/46 (10,9)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,41 [0,51; 3,94]; p = 0,507	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,52 [0,45; 5,20]; p = 0,555	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	5,28 [-8,94; 19,50]; p = 0,463	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit SUE		
n/N (%)	10/48 (20,8)	4/46 (8,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	2,23 [0,79; 6,29]; p = 0,115	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	2,65 [0,75; 9,35]; p = 0,144	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	11,73 [-2,54; 26,00]; p = 0,106	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben		
n/N (%)	0/48 (0)	0/46 (0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod geführt haben		
n/N (%)	0/48 (0)	0/46 (0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Quelle: [3, 4]

Wenn ein Studienteilnehmer mehr als ein entsprechendes UE aufwies, ging der Studienteilnehmer nur einmal in die Analyse der entsprechenden UE-Kategorie ein. Wenn die Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens einem UE insgesamt <10 umfasste, war der Behandlungseffekt nicht evaluierbar (n. e.), sodass entsprechend keine Effektschätzer berechnet wurden.

a: Der p-Wert zu den Effektschätzern wurde anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
b: Der p-Werte zur Risikodifferenz wurde mittels binomialer Testung ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Studienarmen mit vergleichbarer Häufigkeit berichtet: in der DB-Studienphase wiesen 89,6 % der Studienteilnehmer im Givosiran-Arm und 80,4 % der Studienteilnehmer im Kontrollarm mindestens ein UE auf. Bezüglich der Gesamtrate der UE war daher kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auszumachen. Eine vergleichbare Häufigkeit zwischen dem Givosiran-Arm und dem Kontrollarm war auch für die Anteile der Studienteilnehmer bezüglich der Scherer der UE [milde UE: 87,5 % vs. 76,1 %; moderate UE: 45,8 % vs. 52,2 %; schwere UE: 16,7 % vs. 10,9 %; SUE: 20,8 % vs. 8,7 %] zu beobachten. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich der Anteile der Studienteilnehmer mit milden, moderaten sowie schweren UE und SUE waren gemäß der berechneten Effektschätzer nicht signifikant unterschiedlich.

Von allen Teilnehmern der Studie brach nur ein Studienteilnehmer die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Dieser Studienteilnehmer befand sich im Givosiran-Arm und brach die Studie Protokoll-konform nach der dritten monatlichen Studiendosis aufgrund von einer über 8-fachen Erhöhung des Alaninaminotransferase (ALT)-Spiegels ab [3, 76]. Der Studienteilnehmer hat dennoch die DB-Studienphase und die Studienvisite bei Monat 6 abgeschlossen. Kein Studienteilnehmer hat die DB-Studienphase aufgrund von UE abgebrochen. Zudem wurden während der DB-Studienphase in keinem Studienarm Todesfälle berichtet.

Neben der Analyse der Gesamtraten an Studienteilnehmern mit UE, schweren UE und SUE wurden diese zudem, in Abhängigkeit ihrer Häufigkeit, nach SOC und PT untersucht. Wenn die Anzahl der Studienteilnehmer mit entsprechendem UE mindestens 10 Studienteilnehmer umfasste, wurden zur Bewertung des Behandlungseffektes zudem die entsprechenden Effektschätzer berechnet. Da nur ein Studienteilnehmer die Behandlung aufgrund von UE abbrach, jedoch kein Studienteilnehmer in der DB-Studienphase die Studie verließ oder verstarb, wurde hier keine Analyse nach SOC und PT durchgeführt.

Die Auswertungen nach SOC und PT der UE jeglichen Grades sowie der schweren UE und SUE sind in den nachfolgenden Tabelle 4-73, Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für das Auftreten von UE jeglichen Grades (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
SOC Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths		
n/N (%)	3/48 (6,3)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
SOC Augenerkrankungen		
n/N (%)	4/48 (8,3)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n/N (%)	20/48 (41,7)	19/46 (41,3)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,03 [0,64; 1,68]; p = 0,899	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,06 [0,46; 2,43]; p = 1,000	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	1,23 [-18,68; 21,14]; p = 0,902	
PT Abdominalschmerz		
n/N (%)	4/48 (8,3)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Obstipation		
n/N (%)	3/48 (6,3)	2/46 (4,3)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Übelkeit		
n/N (%)	13/48 (27,1)	5/46 (10,9)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	2,62 [1,03; 6,65]; p = 0,033	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	3,52 [1,09; 11,38]; p = 0,058	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	16,98 [1,48; 32,48]; p = 0,032	
PT Erbrechen		
n/N (%)	2/48 (4,2)	5/46 (10,9)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n/N (%)	21/48 (43,8)	14/46 (30,4)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,41 [0,83; 2,41]; p = 0,201	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,77 [0,75; 4,19]; p = 0,281	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	13,18 [-6,55; 32,91]; p = 0,188	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
PT Asthenie		
n/N (%)	3/48 (6,3)	4/46 (8,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Ermüdung (Fatigue)		
n/N (%)	5/46 (10,4)	2/48 (4,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Reaktion an der Injektionsstelle		
n/N (%)	8/48 (16,7)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Fieber		
n/N (%)	1/48 (2,1)	6/46 (13,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n/N (%)	21/48 (43,8)	21/46 (45,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,94 [0,59; 1,51]; p = 0,795	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,90 [0,40; 2,00]; p = 0,838	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	-2,72 [-23,24; 17,80]; p = 0,793	
PT Infektion in Zusammenhang mit einem Medizinprodukt		
n/N (%)	3/48 (6,3)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Nasopharyngitis		
n/N (%)	4/48 (8,3)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
PT Zahninfektion		
n/N (%)	3/48 (6,3)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Infektion der oberen Atemwege		
n/N (%)	4/48 (8,3)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Harnwegsinfektion		
n/N (%)	3/48 (6,3)	6/46 (13,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
n/N (%)	4/48 (8,3)	7/46 (15,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,58 [0,19; 1,80]; p = 0,342	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,54 [0,15; 1,97]; p = 0,524	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	-6,57 [-19,89; 6,74]; p = 0,329	
SOC Untersuchungen		
n/N (%)	7/48 (14,6)	8/46 (17,4)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,84 [0,33; 2,13]; p = 0,716	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,81 [0,27; 2,47]; p = 0,784	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	-2,93 [-18,17; 12,30]; p = 0,703	
PT Alaninaminotransferase erhöht		
n/N (%)	4/48 (8,3)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Aspartataminotransferase erhöht		
n/N (%)	3/48 (6,3)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert		
n/N (%)	3/48 (6,3)	0/46 (0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Lipase erhöht		
n/N (%)	1/48 (2,1)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		
n/N (%)	6/48 (12,5)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
n/N (%)	10/48 (20,8)	10/46 (21,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,99 [0,46; 2,15]; p = 0,988	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,99 [0,37; 2,69]; p = 1,000	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	-0,39 [-17,39; 16,61]; p = 0,964	
PT Rückenschmerzen		
n/N (%)	1/48 (2,1)	4/46 (8,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Myalgie		
n/N (%)	1/48 (2,1)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
n/N (%)	0/48 (0,0)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
n/N (%)	14/48 (29,2)	16/46 (34,8)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,85 [0,47; 1,55]; p = 0,600	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,79 [0,33; 1,90]; p = 0,658	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	-5,45 [-24,59; 13,70]; p = 0,574	
PT Schwindel		
n/N (%)	2/48 (4,2)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Kopfschmerz		
n/N (%)	6/48 (12,5)	7/46 (15,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,88 [0,32; 2,43]; p = 0,810	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,86 [0,26; 2,87]; p = 1,000	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	-2,16 [-16,33; 12,02]; p = 0,763	
PT Hypästhesie		
n/N (%)	0/48 (0,0)	4/46 (8,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Psychiatrische Erkrankungen		
n/N (%)	6/48 (12,5)	4/46 (8,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,43 [0,41; 5,03]; p = 0,562	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,44 [0,40; 5,19]; p = 0,742	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	3,53 [-9,31; 16,38]; p = 0,586	
PT Angst		
n/N (%)	1/48 (2,1)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
n/N (%)	7/48 (14,6)	2/46 (4,3)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
PT Chronische Nierenerkrankung		
n/N (%)	5/48 (10,4)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
n/N (%)	3/48 (6,3)	5/46 (10,9)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums		
n/N (%)	5/48 (10,4)	7/46 (15,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,66 [0,22; 1,98]; p = 0,455	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	0,63 [0,19; 2,12]; p = 0,547	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	-5,04 [-18,95; 8,87]; p = 0,474	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
n/N (%)	10/48 (20,8)	8/46 (17,4)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,22 [0,53; 2,84]; p = 0,642	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	1,27 [0,46; 3,54]; p = 0,796	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	3,65 [-12,79; 20,09]; p = 0,660	
PT Ausschlag		
n/N (%)	3/48 (6,3)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Quelle: [3, 4]

Wenn ein Studienteilnehmer mehr als ein entsprechendes UE aufwies, ging der Studienteilnehmer nur einmal in die Analyse der entsprechenden UE-Kategorie ein. Wenn die Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens einem UE insgesamt <10 umfasste, war der Behandlungseffekt nicht evaluierbar (n. e.), sodass entsprechend keine Effektschätzer berechnet wurden.

a: Der p-Wert zu den Effektschätzern wurde anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
b: Der p-Werte zur Risikodifferenz wurde mittels binomialer Testung ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Auftreten von UE schweren Grades nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Übelkeit		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Erbrechen		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n/N (%)	1/48 (2,1)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Asthenie		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Fieber		
n/N (%)	0/48 (0)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n/N (%)	2/48 (4,2)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46**
PT Clostridium difficile-Infektion		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt		
n/N (%)	2/48 (4,2)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Septischer Schock		
n/N (%)	0/48 (0)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
n/N (%)	0/48 (0,0)	2/46 (4,3)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Verbrennungen zweiten Grades		
n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Kreuzbeinfraktur		
n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Untersuchungen		
n/N (%)	1/48 (2,1)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46**
PT Kreatin im Blut erhöht		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Blutharnstoff erhöht		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Harnsäure im Blut erhöht		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Lipase erhöht		
n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Eisenüberladung		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46**
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Kopfschmerzen		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Chronische Nierenerkrankung		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
PT Asthma		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert[a]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert[b]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	

Quelle: [3, 4]

Wenn ein Studienteilnehmer mehr als ein entsprechendes UE aufwies, ging der Studienteilnehmer nur einmal in die Analyse der entsprechenden UE-Kategorie ein. Wenn die Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens einem UE insgesamt <10 umfasste, war der Behandlungseffekt nicht evaluierbar (n. e.), sodass entsprechend keine Effektschätzer berechnet wurden.

a: Der p-Wert zu den Effektschätzern wurde anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
b: Der p-Werte zur Risikodifferenz wurde mittels binomialer Testung ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für das Auftreten von SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n/N (%)	1/48 (2,1)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Fieber		
n/N (%)	1/48 (2,1)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n/N (%)	2/48 (4,2)	3/46 (6,5)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt		
n/N (%)	1/48 (2,1)	2/46 (4,3)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Harnwegsinfektionen durch Escherichia		
n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Gastroenteritis		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Sepsis		
n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
PT Septischer Schock		
n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Kreuzbeinfraktur		
n/N (%)	0/48 (0,0)	1/46 (2,2)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
SOC Untersuchungen		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Leberfunktionstest abnormal		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
SOC Metabolismus- und Ernährungsstörungen		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Hypoglykämie		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ENVISION	**Givosiran (N = 48)**	**Placebo (N = 46)**
SOC Psychiatrische Erkrankungen		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Endogene Depression		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
n/N (%)	2/48 (4,2)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Chronische Nierenerkrankung		
n/N (%)	2/48 (4,2)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
PT Asthma		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie **ENVISION**	**Givosiran** **(N = 48)**	**Placebo** **(N = 46)**
PT Schmerzbehandlung		
n/N (%)	1/48 (2,1)	0/46 (0,0)
RR [95 %-KI], p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
OR [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	
RD [95 %-KI]; p-Wert	n. e. [n. e.; n. e.]	

Quelle: [3, 4]

Wenn ein Studienteilnehmer mehr als ein entsprechendes UE aufwies, ging der Studienteilnehmer nur einmal in die Analyse der entsprechenden UE-Kategorie ein. Wenn die Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens einem UE insgesamt <10 umfasste, war der Behandlungseffekt nicht evaluierbar (n. e.), sodass entsprechend keine Effektschätzer berechnet wurden.

a: Der p-Wert zu den Effektschätzern wurde anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
b: Der p-Werte zur Risikodifferenz wurde mittels binomialer Testung ermittelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beim Betrachten der Ergebnisse in Tabelle 4-73, Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 wird deutlich, dass auf SOC- und PT-Ebene überhaupt nur zu UE jeglichen Grades (Tabelle 4-73) bei mehr als 10 Studienteilnehmern entsprechende Nebenwirkungen beobachtet wurden. Das bedeutet, dass nur für einige UE jeglichen Grades gemäß den Methodenvorgaben des IQWiG entsprechende Schätzer für einen adäquaten Vergleich der Behandlungseffekte berechnet werden konnten [11]. Schwere UE und SUE traten in der DB-Studienphase bei den Studienteilnehmern zu selten auf, um entsprechende adäquate Vergleiche berechnen zu können [11].

Insgesamt konnte nur bezüglich des Auftretens von Übelkeit (PT-Ebene) ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen identifiziert werden (RR [95 %-KI]: 2,62 [1,03; 6,65]; p = 0,033). Insgesamt trat Übelkeit bei 27,1 % der Studienteilnehmer im Givosiran-Arm und bei 10,9 % der Studienteilnehmer im Kontrollarm auf. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich des Auftretens von UE auf SOC- und PT-Ebene konnten nicht identifiziert werden.

Auf PT-Ebene umfassten die häufigsten UE jeglichen Grades, die bei mehr als 10 % der Studienteilnehmer im Givosiran-Arm beobachtet wurden, Übelkeit (27,1 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (16,7 %), Kopfschmerzen (12,5 %), chronische Nierenerkrankung (10,4 %) und Ermüdung/Fatigue (10,4 %). Im Kontrollarm waren die auf PT-Ebene häufigsten UE jeglichen Grades Kopfschmerzen (15,2 %), Harnwegsinfektion (13,0 %), Fieber (13,0 %) Übelkeit (10,9 %) und Erbrechen (10,9 %).

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.

Es wurde keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt, da die vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT-Studie beruht.

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 Subgruppenanalysen – RCT

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. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-76: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Zur Untersuchung, ob mögliche Effekte die Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran modifizieren könnten, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Zur Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren wurden die p-Werte der Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte ermittelt. Dabei wurden die p-Interaktionswerte bezüglich folgender Subgruppenkategorien dargestellt:

- Alter zum Zeitpunkt des *Screenings*
  (< vs. ≥ medianes Alter der Gesamtpopulation)
- Geschlecht
  (männlich vs. weiblich)
- Abstammung
  (kaukasisch vs. nicht kaukasisch)
- Region Gruppe 1
  (Nordamerika [inklusive USA und Kanada] vs. andere [außerhalb von Nordamerika])
- Region Gruppe 2
  (Europa vs. andere [außerhalb von Europa])
- BMI bei Studienbeginn
  (< 25 oder > 25)
- Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus
  (ja vs. nein)
- Vorherige Attackenrate
  (niedrig vs. hoch)

- Vorherige chronische Anwendung von Opioiden in Abwesenheit von Attacken (ja vs. nein)
- Vorheriges Auftreten chronischer Symptome in Abwesenheit von Attacken (ja vs. nein)

Anzumerken ist hierbei jedoch, dass für UE, die

- zum Abbruch der Studienmedikation (n = 1)
- zum Abbruch der Studie (n = 0) oder
- zum Tod (n = 0)

geführt haben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1), keine p-Interaktionsterme bestimmt werden konnten, da das entsprechende Ereignis lediglich einmal bzw. gar nicht aufgetreten ist und somit eine Subgruppenanalyse nicht möglich ist. Dies ist in der nachfolgenden Tabelle mit „n.d.“ (nicht durchgeführt da methodisch nicht durchführbar) gekennzeichnet. In der nachfolgenden Tabelle 4-77 ist eine Übersicht der berechneten p-Interaktionsterme der Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der ENVISION-Studie dargestellt.

Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der ENVISION-Studie

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
Morbidität										
Auftreten von akuten Attacken										
Zusammengesetzter Endpunkt: Annualisierte Rate an Attacken, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Behandlung mit Hämin zu Hause bedurften	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Annualisierte Rate der Attacken, die eine Hospitalisierung *bedurften (Einzelkomponente I)*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Annualisierte Rate der Attacken, die eine Notfallbehandlung bedurften (Einzelkomponente II)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Annualisierte Rate der Attacken, die eine Verabreichung von Hämin zu Hause bedurften (Einzelkomponente III)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin										
Annualisierte Rate der Verabreichungen von Hämin	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen										
Veränderung der täglichen Schmerzen (*11-Punkte-NRS BPI-SF*)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen (*11-Punkte-NRS BPI-SF*)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung										
Veränderung der täglichen Erschöpfung (*11-Punkte-NRS BFI-SF*)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung (*11-Punkte-NRS BFI-SF*)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit										
Veränderung der täglichen Übelkeit (*11-Punkte-NRS*)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit (*11-Punkte-NRS*)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbrauch von Analgetika										
Verbrauch von Opioiden und Nicht-Opioiden	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbrauch von Opioiden	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbrauch von Nicht-Opioiden	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes										
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der ALA-Konzentration im Urin										
ALA-Konzentration nach 6 Monaten	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
Veränderung der PBG-Konzentration im Urin										
PBG-Konzentration nach 6 Monaten	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität										
Veränderung der körperlichen Funktionalität **(PCS des SF-12)**	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PCS Einzelkomponente *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PCS Einzelkomponente *Physische Funktionsfähigkeit*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PCS Einzelkomponente *Physisch-bedingte Rollenfunktion*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PCS Einzelkomponente *Körperliche Schmerzen*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PCS Einzelkomponente *Vitalität*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
Veränderung der mentalen Funktionalität **(MCS des SF-12)**	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MCS-Einzelkomponente *Mentale Gesundheit*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MCS-Einzelkomponente *Emotionale Rollenfunktion*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MCS-Einzelkomponente *Soziale Funktionalität*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive										
PGIC Deutliche Verbesserung vs. Rest	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität										
PPEQ *Reiseaktivität* Deutliche Verbesserung vs. Rest	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PPEQ *Soziale Aktivitäten* Deutliche Verbesserung vs. Rest	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
PPEQ *Planung von Ereignissen* Deutliche Verbesserung vs. Rest	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PPEQ *Haushaltsaktivitäten* Deutliche Verbesserung vs. Rest	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PPEQ *Körperliche Aktivität* Deutliche Verbesserung vs. Rest	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PPEQ *Zufriedenheit aktuelle Porphyriebehandlung* Deutliche Verbesserung vs. Rest	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PPEQ *Allgemeine Zufriedenheit Porphyriebehandlung* Deutliche Verbesserung vs. Rest	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PPEQ *Rückführung zum normalen Leben* Deutliche Verbesserung vs. Rest	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
Nebenwirkungen										
Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)										
Studienteilnehmer mit UE jeglicher Art	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Studienteilnehmer mit milden UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Studienteilnehmer mit moderaten UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Studienteilnehmer mit schwerem UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Studienteilnehmer mit SUE	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Studienteilnehmer mit UE, die zum Therapieabbruch führten	n.d[l]	n.d[l]	n.d[l]	n.d[l]	n.d[l]	n.d[l]	n.d[l]	n.d[l]	n.d[l]	n.d[l]
Studienteilnehmer mit UE, die zum Abbruch der Studie führten	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]
Studienteilnehmer mit UE, die zum Tod geführt haben	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]	n.d[m]

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a]									
	Alter[b]	Geschlecht[c]	Abstammung[d]	Region I[e]	Region II[f]	BMI[g]	Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]	Vorherige Attackenrate[i]	Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]	Vorherige chronische Symptome[k]
Quelle: [4] Die Detailergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind dem Anhang 4-G angefügt. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Zeitpunkt der Randomisierung bzw. bei Studienbeginn b: < medianem Alter (38 Jahre) vs ≥ medianem Alter (38 Jahre) c: Weiblich vs. männlich d: Abstammung (kaukasisch vs. nicht kaukasisch) e: Nordamerika [inklusive USA und Kanada] vs. andere [außerhalb von Nordamerika] f: Europa vs. andere [außerhalb von Europa] g: < 25 vs ≥ 25 h: Ja vs. nein i: Niedrig vs. hoch j: Ja vs. nein (in Abwesenheit von Attacken) k: Ja vs. nein (in Abwesenheit von Attacken) l: n.d., da insgesamt nur ein Studienteilnehmer in der DB-Phase die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen hat und somit keine Subgruppenanalyse möglich ist. m: n.d., da kein Studienteilnehmer in der DB-Phase die Studie aufgrund eines UE abgebrochen hat oder verstarb und somit keine Subgruppenanalyse möglich ist. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-78 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

In der nachfolgenden Tabelle 4-79 sind die berechneten p-Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte der ENVISION-Studie dargestellt. Liegt der ermittelte p-Interaktionsterm unter 0,05, wird dies gemäß den Angaben des IQWiG Methodenpapiers Version 5 als ein Beleg für eine Interaktion betrachtet [11]. Liegt ein Beleg vor (in der Tabelle grau hinterlegt), der auf eine Effektmodifikation der Behandlung in Bezug auf den Subgruppen-bildenden Faktor hinweist, wird eine detaillierte Darstellung der entsprechenden Subgruppenanalyse der Endpunktergebnisse vorgenommen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis Abschnitt 4.3.1.3.2.4).

Tabelle 4-79: p-Interaktionswerte zu Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte der ENVISION-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
Morbidität										
Veränderung der jährlichen Rate an akuten Attacken										
Zusammengesetzter Endpunkt: Annualisierte Rate an Attacken, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Behandlung mit Hämin zu Hause bedurften	0,991	0,226	0,976	0,382	0,968	0,529	0,363	0,606	0,248	0,060
Annualisierte Rate der Attacken, die eine Hospitalisierung *bedurften (Einzelkomponente I)*	0,301	0,148	0,982	0,748	0,547	0,252	0,641	0,287	0,979	0,297
Annualisierte Rate der Attacken, die eine Notfallbehandlung bedurften (Einzelkomponente II)	0,148	0,200	0,602	0,863	0,962	0,629	0,632	0,915	**0,014**	0,250

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
Annualisierte Rate der Attacken, die eine Verabreichung von Hämin zu Hause bedurften (Einzelkomponente III)	n. e.	1.000	n. e.	1.000	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	1.000
Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin										
Annualisierte Rate der Verabreichungen von Hämin	0,940	0,211	0,649	0,080	0,794	0,815	0,895	0,139	0,873	0,498
Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen										
Veränderung der täglichen Schmerzen (*11-Punkte-NRS BPI-SF*)	0,479	0,576	0,610	0,662	0,551	0,377	0,160	0,812	0,134	0,588
Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen (*11-Punkte-NRS BPI-SF*)	0,476	0,691	0,470	0,211	0,567	0,737	0,050	0,511	**0,004**	0,215
Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung										
Veränderung der täglichen Erschöpfung (*11-Punkte-NRS BFI-SF*)	0,480	0,653	0,685	0,313	0,992	0,663	0,445	0,922	**0,013**	0,592

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung (*11-Punkte-NRS BFI-SF*)	0,730	0,803	0,119	**0,009**	0,163	0,931	0,191	0,791	**<0,001**	0,343
Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit										
Veränderung der täglichen Übelkeit (*11-Punkte-NRS*)	0,630	0,091	0,813	0,097	0,300	0,911	0,214	0,930	0,119	0,585
Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit (*11-Punkte-NRS*)	0,098	0,629	0,288	**0,029**	0,128	0,578	**0,026**	0,630	**0,021**	0,190
Verbrauch von Analgetika										
Verbrauch von Opioiden und Nicht-Opioiden	0,974	0,980	0,968	0,978	0,969	0,970	0,976	0,973	0,941	0,974
Verbrauch von Opioiden	0,878	0,169	0,508	0,632	0,345	0,672	0,250	0,459	0,973	0,476
Verbrauch von Nicht-Opioiden	0,495	0,286	0,971	0,450	0,374	0,275	0,391	0,811	**0,035**	0,465
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes										
EQ-5D VAS	**0,030**	0,563	0,679	0,855	0,463	0,155	0,313	0,195	0,065	**0,041**

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
Veränderung der ALA-Konzentration im Urin										
ALA-Konzentration	0,233	0,644	0,421	0,688	0,211	0,623	0,207	**0,040**	0,630	0,218
Veränderung der PBG-Konzentration im Urin										
PBG-Konzentration	0,235	0,605	0,613	0,867	0,363	0,639	0,085	0,111	0,594	0,303
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität										
Veränderung der körperlichen Funktionalität **(PCS des SF-12)**	0,381	0,244	0,900	0,483	0,995	**0,028**	0,691	0,209	0,718	0,413
PCS Einzelkomponente *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung*	**0,012**	0,224	0,480	0,397	0,333	0,886	0,207	0,503	0,594	**0,003**
PCS Einzelkomponente *Physische Funktionsfähigkeit*	0,361	0,346	0,522	0,979	0,804	**0,032**	0,625	0,583	0,117	0,963
PCS Einzelkomponente *Physisch-bedingte Rollenfunktion*	0,436	0,352	0,597	0,829	0,709	0,455	0,704	**0,021**	0,855	0,331
PCS Einzelkomponente *Körperliche Schmerzen*	0,254	0,590	0,473	0,189	0,525	0,642	0,140	0,507	0,819	0,313

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
PCS Einzelkomponente *Vitalität*	0,688	0,541	0,526	0,645	0,704	0,444	0,212	0,318	0,519	0,260
Veränderung der mentalen Funktionalität **(MCS des SF-12)**	**0,041**	0,684	0,993	0,439	0,072	0,077	0,251	0,608	0,823	**0,032**
MCS-Einzelkomponente *Mentale Gesundheit*	**0,028**	0,976	0,560	0,297	**0,043**	0,301	0,642	0,346	0,666	**0,015**
MCS-Einzelkomponente *Emotionale Rollenfunktion*	0,076	0,391	0,661	0,446	0,070	0,184	0,300	0,756	0,655	0,261
MCS-Einzelkomponente *Soziale Funktionalität*	0,186	0,838	0,662	0,983	0,916	0,261	0,711	0,429	0,880	**0,021**
Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive										
PGIC	0,249	0,977	0,562	0,054	0,157	0,511	0,964	**0,047**	0,844	0,129
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität										
PPEQ *Reisen*	0,836	0,979	0,970	**0,020**	0,081	0,429	0,972	0,967	0,698	0,315
PPEQ *Soziale Aktivitäten*	0,498	0,997	0,973	0,197	0,432	0,974	0,973	0,970	0,966	0,489
PPEQ *Planung von Ereignissen*	0,589	0,980	0,971	0,094	0,252	0,245	0,972	0,971	0,865	0,088
PPEQ *Haushaltsaktivitäten*	0,900	0,996	0,974	0,293	0,597	0,974	0,976	0,974	0,968	0,974

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Abstammung[d]**	**Region I[e]**	**Region II[f]**	**BMI[g]**	**Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]**	**Vorherige Attackenrate[i]**	**Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]**	**Vorherige chronische Symptome[k]**
PPEQ *Körperliche Aktivität*	0,979	0,996	0,995	0,334	0,680	0,975	0,977	0,975	0,971	0,741
PPEQ *Zufriedenheit aktuelle Porphyriebehandlung*	0,706	0,978	0,858	0,972	0,859	0,711	0,815	0,377	0,975	0,704
PPEQ *Allgemeine Zufriedenheit Porphyriebehandlung*	0,205	0,976	0,973	0,358	0,771	0,319	0,399	0,303	0,974	0,780
PPEQ *Rückführung zum normalen Leben*	0,718	0,982	0,969	0,383	0,780	0,975	0,973	0,972	0,979	0,971
Nebenwirkungen										
Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten)										
Studienteilnehmer mit UE jeglichen Grades	0,789	0,154	0,168	0,880	0,119	0,384	0,066	0,218	0,966	0,549
Studienteilnehmer mit milden UE	0,598	0,172	0,158	0,811	0,225	0,390	0,092	0,674	0,975	0,927
Studienteilnehmer mit moderaten UE	0,683	0,132	0,343	0,400	0,582	0,605	0,592	0,685	0,549	0,701
Studienteilnehmer mit schwerem UE	0,664	0,968	0,575	0,691	0,538	0,781	0,144	0,619	0,223	n. e.
Studienteilnehmer mit SUE	0,131	0,971	0,188	0,927	0,856	0,607	0,957	0,817	0,453	0,973

Endpunkte der Studie ENVISION	Merkmal/Subgruppenkategorie[a] (Interaktion, p-Wert)									
	Alter[b]	Geschlecht[c]	Abstammung[d]	Region I[e]	Region II[f]	BMI[g]	Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus[h]	Vorherige Attackenrate[i]	Vorherige chronische Anwendung von Opioiden[j]	Vorherige chronische Symptome[k]
Studienteilnehmer mit UE, die zum Therapieabbruch führten	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Studienteilnehmer mit UE, die zum Abbruch der Studie führten	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Studienteilnehmer mit UE, die zum Tod geführt haben	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.

Quelle: [4]

Zur Untersuchung möglicher Subgruppeneffekte in Bezug auf die jährliche Attackenrate bzw. die jährliche Rate an Tagen mit Verabreichungen von Hämin wurde das negative binomiale Modell herangezogen. Für die Untersuchung möglicher Subgruppeneffekte in Bezug auf die Veränderung der täglichen Symptome wurde das ANCOVA-Modell verwendet. Mögliche Subgruppeneffekte stetiger Endpunkte wurden mittels des MMRM-Modell untersucht. Mögliche Subgruppeneffekte binärer Endpunkte bzw. *Responder*-bezogenen Endpunkte wurden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests oder des zweiseitigem *Exact*-Test sowie anhand des generalisierten linearen Modells untersucht.

a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Zeitpunkt der Randomisierung bzw. bei Studienbeginn
b: < medianem Alter (38 Jahre) vs ≥ medianem Alter (38 Jahre)
c: Weiblich vs. männlich
d: Abstammung (kaukasisch vs. nicht kaukasisch)
e: Nordamerika [inklusive USA und Kanada] vs. andere [außerhalb von Nordamerika]
f: Europa vs. andere [außerhalb von Europa]
g: < 25 vs ≥ 25
h: Ja vs. nein
i: Niedrig vs. hoch
j: Ja vs. nein (in Abwesenheit von Attacken)
k: Ja vs. nein (in Abwesenheit von Attacken)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden keine Metaanalyse durchgeführt, da die in Dossier dargestellten Daten aus der Auswertung einer RCT-Studie resultieren.

4.3.1.3.2.1 Mortalität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

Zur Nutzendimension *Mortalität* wurden in der ENVISION-Studie keine Endpunkte erhoben, weshalb hierbei zu Effektmodifikationen keine Analysen durchgeführt werden konnten.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

Für die Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* ließen sich insgesamt 12 Belege für eine Effektmodifikation identifizieren, deren Subgruppenanalyse im Folgenden detailliert dargestellt werden.

Belege für eine Effektmodifikation – Auftreten von akuten Attacken

Bezüglich der *Attacken, die einer Notfallbehandlung bedurften*, die als Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunktes Veränderung der jährlichen Rate an akuten Attacken mittels negativer binomialer Regression ausgewertet wurde, ließ sich zur Subgruppenkategorie *Vorherige chronische Anwendung von Opioiden* eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Attacken, die einer Notfallbehandlung bedurften* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl an Studien-teilnehmern mit Merkmal n/N (%)[a]	Gesamtzahl der Attacken[b] pro Subgruppe	Anzahl Studien-teilnehmer mit 0 Attacken[b] pro Subgruppe n/N[c] (%)	AAR [95 %-KI]	Raten-verhältnis[d] [95 %-KI] p-Wert
Attacken, die einer Notfallbehandlung bedurften						
Vorherige chronische Anwendung von Opioiden						
Nein	**Givosiran**	34/48 (70,8 %)	14	25/34 (73,5 %)	0,88 [0,44; 1,76]	0,08 [0,04; 0,20] $p = 1,04 \times 10^{-8}$
	Placebo	33/46 (71,7 %)	158	10/33 (30,3 %)	10,37 [6,39; 16,82]	
Ja	**Givosiran**	14/48 (29,2 %)	23	8/14 (57,1 %)	3,54 [1,33; 9,42]	0,56 [0,14; 2,21] p = 0,405
	Placebo	13/46 (28,3 %)	38	6/13 (46,2 %)	6,37 [2,40; 16,90]	

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl an Studien-teilnehmern mit Merkmal n/N (%)[a]	Gesamtzahl der Attacken[b] pro Subgruppe	Anzahl Studien-teilnehmer mit 0 Attacken[b] pro Subgruppe n/N[c] (%)	AAR [95 %-KI]	Raten-verhältnis[d] [95 %-KI] p-Wert
Quelle: siehe Anhang 4-G a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population b: Es handelt sich hierbei ausschließlich um Attacken, die einer Notfallbehandlung bedurften. c: n = Studienteilnehmer mit 0 Attacken; N = Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Subgruppe *Vorherige chronische Anwendung von Opioiden* für den Endpunkt *Attacken, die einer Notfallbehandlung bedurften* d: Das Ratenverhältnis bezieht sich auf den Vergleich von Givosiran mit dem Placebo. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Der Interaktionstest zur Analyse der *Attacken, die einer Notfallbehandlung bedurften,* ergab einen Beleg [p = 0,014] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die vorherige chronische Anwendung von Opioiden (Tabelle 4-79). Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Givosiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie sowohl bei fehlender vorheriger chronischer Anwendung von Opioiden als auch bei vorheriger chronischer Anwendung eine bessere Effektivität auf. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die vorherige chronische Anwendung von Opioiden auszugehen.

Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen

Bezüglich der *Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen*, die zusätzlich zum Endpunkt Veränderung der krankheitsbedingten täglichen Schmerzen *post-hoc* ausgewertet wurde, ließ sich zur Subgruppenkategorie *Vorherige chronische Anwendung von Opioiden* eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal n/N[a] (%)	Anzahl Studienteilnehmer pro Subgruppe Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Schmerzen ≥ 7 Punkten innerhalb der DB-Phase n/N[b] (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen				
Vorherige chronische Anwendung von Opioiden				
Nein	**Givosiran**	34/48 (70,8 %)	15/34 (44,1)	0,61 [0,39; 0,94]; p = 0,019 0,30 [0,11; 0,82]; p = 0,026 -28,61 [-52,00; -5,22]; p = 0,017
	Placebo	33/46 (71,7 %)	24/33 (72,7)	

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal n/N[a] (%)	Anzahl Studienteilnehmer pro Subgruppe Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Schmerzen ≥ 7 Punkten innerhalb der DB-Phase n/N[b] (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Ja	**Givosiran**	14/48 (29,2 %)	10/14 (71,4)	0,71 [0,51; 1,00]; p = 0,041 n. e. [n. e.; n. e.]; p = 0,098 -28,57 [-55,39; -1,75], p = 0,038
	Placebo	13/46 (28,3 %)	13/13 (100,0 %)	

Quelle: siehe Anhang 4-G

a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population

b: n = Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Schmerzen ≥ 7 Punkten innerhalb der DB-Phase; N = Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Subgruppe *Vorherige chronische Anwendung von Opioiden* für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen*

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen,* welche anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF erhoben wurden, ergab einen Beleg [p = 0,004] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die vorherige chronische Anwendung von Opioiden (Tabelle 4-79). Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Givosiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie sowohl bei fehlender vorheriger chronischer Anwendung von Opioiden als auch bei vorheriger chronischer Anwendung eine bessere Effektivität auf. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die vorherige chronische Anwendung von Opioiden auszugehen.

Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung

Bezüglich des Endpunktes *Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung*, welcher anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF erhoben und anhand des ANCOVA-Modells wurde, ließ sich zur Subgruppenkategorie *Vorherige chronische Anwendung von Opioiden* eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Merkmal pro Behandlungsarm n/N (%)	LS-Mittelwert nach 6 Monaten MW [95 %-KI]	Mittlere Differenz der LS-Mittelwerte [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung				
Vorherige chronische Anwendung von Opioiden				
Nein	**Givosiran**	34/48 (70,8)	-0,27 [-0,72; 0,19]	0,10 [-0,55; 0,74] p = 0,765
	Placebo	33/46 (71,7)	-0,36 [-0,82; 0,10]	
Ja	**Givosiran**	14/48 (29,2)	-0,85 [-1,54; -0,16]	-1,15 [-2,18, -0,11] p = 0,032
	Placebo	13/46 (28,3)	0,30 [-0,42; 1,02]	

Quelle: siehe Anhang 4-G
a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung,* welche anhand der 11-Punkt-NRS des BFI-SF erhoben wurde, ergab einen Beleg [p = 0,013] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die vorherige chronische Anwendung von Opioiden (Tabelle 4-79). Die Effekte in den Gruppen sind nicht gleichgerichtet. Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist jedoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die vorherige chronische Anwendung von Opioiden auszugehen.

Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung

Bezüglich der *Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung*, die zusätzlich zum Endpunkt Veränderung der krankheitsbedingten täglichen Erschöpfung *post-hoc* ausgewertet wurde, ließen sich in den Subgruppenkategorien *Region I* und *Vorherige chronische Anwendung von Opioiden* jeweils eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal n/N[a] (%)	Anzahl Studienteilnehmer pro Subgruppe Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Erschöpfung ≥ 7 Punkten innerhalb der DB-Phase n/N[b] (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung				
Region I				
Nord-amerika	**Givosiran**	16/48 (33,3 %)	11/16 (68,8 %)	0,73 [0,51; 1,03]; p = 0,053 0,13 [0,01; 1,26]; p = 0,078 -25,69 (-51,59; 0,20]; p = 0,052
	Placebo	18/46 (37,5 %)	17/18 (94,4 %)	
Andere	**Givosiran**	32/48 (66,7 %)	24/32 (75,0 %)	0,96 [0,72; 1,26]; p = 0,746 0,82 [0,25; 2,73]; p = 0,770 -3,57 [-25,84; 18,69]; p = 0,749
	Placebo	28/46 (60,9 %)	22/28 (78,6 %)	
Vorherige chronische Anwendung von Opioiden				
Nein	**Givosiran**	34/48 (70,8 %)	23/34 (67,6 %)	0,86 [0,64; 1,15]; p = 0,307 0,56 [0,19; 1,69]; p = 0,410 -11,14 [-32,93; 10,65]; p = 0,311
	Placebo	33/46 (71,7 %)	26/33 (78,8 %)	
Ja	**Givosiran**	14/48 (29,2 %)	12/14 (85,7 %)	0,86 [0,69; 1,06]; p = 0,165 n. e. [n. e.; n. e.]; p = 0,482 -14,29 [-35,06; 6,49]; p = 0,169
	Placebo	13/46 (28,3 %)	13/13 (100,0 %)	

Quelle: siehe Anhang 4-G

a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
b: n = Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Erschöpfung ≥ 7 Punkten innerhalb der DB-Phase;
N = Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Subgruppe *Region I* oder *Vorherige chronische Anwendung von Opioiden* für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung.*

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung*, welche anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF erhoben wurde, ergab zwei Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region I [p = 0,009] und die vorherige chronische Anwendung von Opioiden [p < 0,001] (Tabelle 4-79). Die Effekte beider Subgruppenmerkmale sind bezüglich der Behandlungsgruppen gleichgerichtet. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die Region I oder die vorherige chronische Anwendung von Opioiden auszugehen.

Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit

Bezüglich der *Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit*, die zusätzlich zum Endpunkt Veränderung der krankheitsbedingten täglichen Übelkeit *post-hoc* ausgewertet wurde, ließen sich zu den Subgruppenkategorien *Region I, Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus* und *Vorherige chronische Anwendung von Opioiden* jeweils eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal n/N[a] (%)	Anzahl Studienteilnehmer pro Subgruppe Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Erschöpfung ≥ 7 Punkten innerhalb der DB-Phase n/N[b] (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit				
Region I				
Nord-amerika	**Givosiran**	16/48 (33,3 %)	10/16 (62,5 %)	0,87 [0,54; 1,39]; p = 0,551 0,64 [0,15; 2,72]; p = 0,717 -9,72 [-43,29; 23,85]; p = 0,559
	Placebo	18/46 (37,5 %)	13/18 (72,2 %)	
Andere	**Givosiran**	32/48 (66,7 %)	20/32 (62,5 %)	1,17 [0,75; 1,81]; 0,488 1,44 [0,52; 4,05]; p = 0,601 8,93 [-16,94; 34,80]; p = 0,492
	Placebo	28/46 (60,9 %)	15/28 (53,6 %)	
Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus				
Nein	**Givosiran**	28/48 (58,3 %)	18/28 (64,3 %)	1,00 [0,68; 1,48]; p = 1,000 1,00 [0,34; 2,98]; p = 1,000 0,00 [-26,15; 26,15]; p = 1,0000
	Placebo	28/46 (60,9 %)	18/28 (64,3 %)	
Ja	**Givosiran**	20/48 (41,7 %)	12/20 (60,0 %)	1,08 [0,63; 1,87]; p = 0,785 1,20 [0,33; 4,36]; p = 1,000 4,44 [-28,95; 37,84]; p = 0,789
	Placebo	18/46 (39,1 %)	10/18 (55,6 %)	
Vorherige chronische Anwendung von Opioiden				
Nein	**Givosiran**	34/48 (70,8 %)	22/34 (64,7 %)	1,26 [0,83; 1,90]; p = 0,277 1,73 [0,65; 4,60]; p = 0,327 13,19 [-11,03; 37,41]; p = 0,281
	Placebo	33/46 (71,7 %)	17/33 (51,5 %)	
Ja	**Givosiran**	14/48 (29,2 %)	8/14 (57,1 %)	0,68 [0,41; 1,12]; p = 0,125 0,24 [0,04; 1,53]; p = 0,209 -27,47 [-63,38; 8,43]; p = 0,128
	Placebo	13/46	11/13	

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal n/N[a] (%)	Anzahl Studienteilnehmer pro Subgruppe Anzahl der Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Erschöpfung ≥ 7 Punkten innerhalb der DB-Phase n/N[b] (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
		(28,3 %)	(84,6 %)	

Quelle: siehe Anhang 4-G

a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
b: n = Studienteilnehmer mit mindestens 1 Tag mit Übelkeit ≥ 7 Punkten innerhalb der DB-Phase;
N = Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Subgruppe Region I oder Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus oder Vorherige chronische Anwendung von Opioiden für den Endpunkt Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit,* welche anhand einer 11-Punkte-NRS erhoben wurde, ergab drei Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region I [p = 0,029, den vorherigen Hämin-Prophylaxestatus [p = 0,026] und die vorherige chronische Anwendung von Opioiden [p = 0,021] (Tabelle 4-79). Die Effekte des Subgruppenmerkmals vorheriger Hämin-Prophylaxestatus sind bezüglich der Behandlungsgruppen gleichgerichtet. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch den vorherigen Hämin-Prophylaxestatus auszugehen. Bezüglich der Subgruppenmerkmale Region I und vorherige chronische Anwendung von Opioiden sind entgegengerichtete Effekte in den Behandlungsgruppen zu verzeichnen. Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist jedoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die Region I und die vorherige chronische Anwendung von Opioiden auszugehen.

Belege für eine Effektmodifikation – Verbrauch von Analgetika

Bezüglich des *Verbrauches von Nicht-Opioiden* als Teil des Endpunktes Verbrauch von Analgetika, ließ sich zur Subgruppenkategorie *Vorherige chronische Anwendung von Opioiden* eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Verbrauches von Nicht-Opioiden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal n/N[a] (%)	Anzahl Studienteilnehmer pro Subgruppe mit Analgetikaverbrauch innerhalb der DB-Phase n/N[b] (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Verbrauch von Analgetika (Nicht-Opioide)				
Vorherige chronische Anwendung von Opioiden				
Nein	**Givosiran**	34/48 (70,8 %)	21/34 (61,8)	0,76 [0,55; 1,03]; p = 0,071 0,36 [0,12; 1,10]; p = 0,104 -20,05 [-41,83; 1,72]; p = 0,070
	Placebo	33/46 (71,7 %)	27/33 (81,8)	
Ja	**Givosiran**	14/48 (29,2 %)	11/14 (78,6)	1,46 [0,82; 2,59]; p = 0,181 3,14 [0,59; 16,85]; p = 0,237] 24,73 [-12,78; 62,23]; p = 0,187
	Placebo	13/46 (28,3 %)	7/13 (53,8)	

Quelle: siehe Anhang 4-G

a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population

b: n = Studienteilnehmer mit Analgetikaverbrauch innerhalb der DB-Phase; N = Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Subgruppe *Vorherige chronische Anwendung von Opioiden* für den Endpunkt *Verbrauch von Analgetika (Nicht-Opioide).*

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse des *Verbrauches von Nicht-Opioiden* ergab einen Beleg [p = 0,035] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die vorherige chronische Anwendung von Opioiden (Tabelle 4-79). Die Effekte in den Gruppen sind nicht gleichgerichtet. Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist jedoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die vorherige chronische Anwendung von Opioiden auszugehen.

Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes

Bezüglich des Endpunktes *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes*, welcher anhand der EQ-5D VAS erhoben und mittels MMRM-Analyse ausgewertet wurde, ließen sich zur Subgruppenkategorie *Alter* und *Vorherige chronische Symptome* jeweils eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes* erhoben anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal n/N (%)	Wert nach 6 Monaten (MW ± SD)	LS-Mittel-wert nach 6 Monaten MW [95 %-KI	Differenz der LS-Mittelwerte [95 %-KI] p-Wert
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes					
Alter zu Studienbeginn					
< 38	**Givosiran**	22/48 (45,8 %)	-1,18 (18,98)	0,4 [-6,6; 7,3]	-2,3 [-11,9; 7,3] p = 0,634
	Placebo	25/46 (54,4 %)	4,00 (22,56)	2,6 (3,2) [-3,9; 9,2]	
≥ 38	**Givosiran**	26/48 (54,2 %)	10,62 (23,63)	8,7 [1,2; 16,3]	13,9 [2,6; 25,3] p = 0,017
	Placebo	21/46 (45,7 %)	-7,57 (23,75)	-5,2 [-13,6; 3,2]	
Vorherige chronische Symptome					
Nein	**Givosiran**	25/48 (52,1 %)	6,84 (20,43)	6,4 [-0,7; 13,5]	13,4 [2,7; 24,0] p = 0,015
	Placebo	20/46 (43,6 %)	-7,50 (25,49)	-6,9 [-14,9; 1,0]	
Ja	**Givosiran**	23/48 (47,9 %)	3,44 (24,33)	2,2 [-5,5; 9,8]	-2,3 (-12,8; 8,1) p = 0,657
	Placebo	26/46 (56,5 %)	3,50 (21,27)	4,5 [-2,7; 11,7]	

Quelle: siehe Anhang 4-G
a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes,* welcher anhand der EQ-5D VAS erhoben wurde, ergab zwei Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter [p = 0,030] und die vorherige chronische Anwendung von Opioiden [p = 0,041] (Tabelle 4-79). Die Effekte beider Subgruppenmerkmale sind bezüglich der Behandlungsgruppen nicht gleichgerichtet. Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist jedoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch das Alter sowie durch die vorherige chronische Anwendung von Opioiden auszugehen.

Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung der ALA-Konzentration im Urin

Bezüglich des Endpunktes *Veränderung der ALA-Konzentration im Urin*, welcher anhand massenspektrometrischer Methoden erhoben und mittels MMRM-Analyse ausgewertet wurde, ließ sich zur Subgruppenkategorie *Vorherige Attackenrate* eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der ALA-Konzentration im Urin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Merkmal pro Behandlungsarm n/N (%)	LS-Mittel-wert nach 6 Monaten MW [95 %-KI	Differenz der LS-Mittelwerte [95 %-KI] p-Wert
Veränderung der ALA-Konzentration im Urin				
Vorherige Attackenrate				
Gering	**Givosiran**	24/48 (50 %)	1,77 [-1,01; 4,54]	-12,13 [-16,02; -8,24] $p = 1,54 \times 10^{-7}$
	Placebo	25/46 (54,4 %)	13,89 [11,17; 16,62]	
Hoch	**Givosiran**	24/48 (50,0 %)	6,08 [-2,67; 14,84]	-25,62 [-38,80; -12,43] p < 0,001
	Placebo	21/46 (45,7 %)	31,70 [21,85; 41,55]	

Quelle: siehe Anhang 4-G
a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung der ALA-Konzentration im Urin*, welche anhand massenspektrometrischer Methoden erhoben wurde, ergab einen Beleg [p = 0,040] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die vorherige Attackenrate (Tabelle 4-79). Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Givosiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie sowohl bei einer geringen als auch bei einer hohen vorherigen Attackenrate eine bessere Effektivität auf. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die vorherige Attackenrate auszugehen.

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

Für die Endpunkte der Nutzendimension *gesundheitsbezogene Lebensqualität* ließen sich insgesamt 13 Belege für eine Effektmodifikation identifizieren, deren Subgruppenanalyse im Folgenden detailliert dargestellt wird.

Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung der körperlichen Funktionalität

Bezüglich des Endpunktes *Veränderung der körperlichen Funktionalität*, welcher anhand der PCS des SF-12 erhoben und mittels MMRM-Analyse ausgewertet wurde, ließ sich zur Subgruppenkategorie *BMI* eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität* erhoben anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal nach 6 Monaten n/N (%)	Wert zu Studien-beginn (MW ± SD)	Wert nach 6 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-Mittelwerts im Vergleich zu Studienbeginn MW [95 %-KI]	Differenz der LS-Mittelwerts-veränderungen [95 %-KI] p-Wert
Veränderung der körperlichen Funktionalität						
BMI zu Studienbeginn						
< 25	**Givosiran**	27/48 (56,3 %)	41,26 (9,50)	43,83 (11,30)	2,93 [-0,16; 6,02]	0,63 [-3,86, 5,12] p = 0,780
	Placebo	26/46 (56,5 %)	39,13 (9,26)	41,28 (10,09)	2,30 [-0,94; 5,54]	
≥ 25	**Givosiran**	20/48 (41,7 %)	36,95 (9,96)	45,39 (11,10)	8,46 [5,07; 11,84]	7,80 [3,01; 12,58] p = 0,002
	Placebo	20/46 (43,5 %)	36,82 (10,58)	37,49 (9,33)	0,66 [-2,73; 4,04]	

Quelle: siehe Anhang 4-G
a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung der körperlichen Funktionalität*, welche anhand der PCS des SF-12 erhoben wurde, ergab einen Beleg [p = 0,028] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI zu Studienbeginn (Tabelle 4-79). Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Givosiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie sowohl bei einem BMI zu Studienbeginn von < 25 als bei einem BMI zu Studienbeginn ≥ 25 eine bessere Effektivität auf.

Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch den BMI zu Studienbeginn auszugehen.

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Allgemeine Gesundheitswahrnehmung* erhoben anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal nach 6 Monaten n/N (%)	Wert zu Studien-beginn (MW ± SD)	Wert nach 6 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-Mittelwerts im Vergleich zu Studienbeginn MW [95 %-KI]	Differenz der LS-Mittelwerts-veränderungen [95 %-KI] p-Wert
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung						
Alter zu Studienbeginn						
< 38	**Givosiran**	22/48 (45,8 %)	43,14 (11,13)	44,86 (11,62)	2,06 [-2,00; 6,12]	-1,85 [-7,48, 3,77] p = 0,510
	Placebo	25/46 (54,35 %)	41,62 (10,07)	45,37 (11,29)	3,91 [0,02; 7,80]	
≥ 38	**Givosiran**	26/48 (54,2 %)	32,62 (8,69)	41,64 (11,62)	8,36 [5,00; 11,73]	7,82 [2,75, 12,90] p = 0,003
	Placebo	21/46 (45,7%)	36,58 (8,92)	36,39 (8,13)	0,54 [-3,20; 4,28]	
Vorherige chronische Symptome						
Nein	**Givosiran**	25/48 (52,1 %)	38,05 (11,89)	47,99 (10,73)	9,50 [6,15; 12,84]	8,42 [3,32; 13,53] p = 0.002
	Placebo	20/46 (43,5 %)	40,64 (9,52)	40,90 (11,22)	1,07 [-2,77; 4,91]	
Ja	**Givosiran**	23/48 (47,9 %)	36,78 (10,45)	37,81 (10,29)	0,65 [-3,08; 4,38]	-2,98 [-8,11; 2,15] p = 0,248
	Placebo	26/46 (56,5%)	38,27 (10,03)	41,56 (10,78)	3,63 [0,12; 7,14]	

Quelle: siehe Anhang 4-G
a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, die* anhand der PCS des SF-12 erhoben wurde, ergab zwei Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter zu Studienbeginn [p = 0,012] und die vorherigen chronischen Symptome [p = 0,003] (Tabelle 4-79). Die Effekte bezüglich beider Subgruppenmerkmale sind in den Behandlungsgruppen nicht gleichgerichtet.

Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist jedoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch das Alter zu Studienbeginn sowie vorherige chronische Symptome auszugehen.

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Physische Funktionsfähigkeit* erhoben anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	**Behand-lungsarm**	**Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal nach 6 Monaten n/N (%)**	**Wert zu Studien-beginn (MW ± SD)**	**Wert nach 6 Monaten (MW ± SD)**	**Veränderung des LS-Mittelwerts im Vergleich zu Studienbeginn MW [95 %-KI]**	**Differenz der LS-Mittelwerts-veränderungen [95 %-KI] p-Wert**
Physische Funktionsfähigkeit						
BMI zu Studienbeginn						
< 25	**Givosiran**	28/48 (58,3 %)	44,97 (10,60)	44,97 (11,83)	0,45 [-2,76; 3,65]	-1,53 [-6,17, 3,10] p = 0,510
	Placebo	26/46 (56,5 %)	42,53 (10,13)	44,95 (9,50)	1,98 [-1,35; 5,31]	
≥ 25	**Givosiran**	20/48 (41,7 %)	39,75 (12,66)	44,86 (11,27)	5,19 [1,91; 8,46]	5,65 [1,01, 10,29] p = 0,018
	Placebo	20/46 (43,5 %)	39,35 (11,94)	38,96 (10,56)	-0,46 [-3,74; 2,82]	

Quelle: siehe Anhang 4-G
a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Physischen Funktionsfähigkeit,* welche anhand der PCS des SF-12 erhoben wurde, ergab einen Beleg [p = 0,013] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den BMI zu Studienbeginn (Tabelle 4-79). Die Effekte in den Gruppen sind nicht gleichgerichtet. Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist jedoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch den BMI zu Studienbeginn auszugehen.

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Physische-bedingte Rollenfunktion* erhoben anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal nach 6 Monaten n/N (%)	Wert zu Studien-beginn (MW ± SD)	Wert nach 6 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-Mittelwerts im Vergleich zu Studienbeginn MW [95 %-KI]	Differenz der LS-Mittelwerts-veränderungen [95 %-KI] p-Wert
Physisch-bedingte Rollenfunktion						
Vorherige Attackenrate						
Gering	**Givosiran**	24/48 (50,0 %)	39,13 (9,72)	43,89 (9,74)	5,162 [2,05; 8,28]	1,20 [-3,17, 5,57] p = 0,582
	Placebo	25/46 (54,3 %)	37,32 (10,60)	41,72 (8,85)	3,96 [0,90; 7,01]	
Hoch	**Givosiran**	24/48 (50,0 %)	34,89 (8,62)	42,30 (9,74)	7,36 [4,37; 10,35]	8,31 [3,94, 12,69] p < 0,001
	Placebo	21/46 (45,7 %)	35,30 (6,81)	34,29 (8,10)	-0,96 [-4,15; 2,24]	

Quelle: siehe Anhang 4-G
a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Physische-bedingten Rollenfunktion,* welche anhand der anhand der PCS des SF-12 erhoben wurde, ergab einen Beleg [p = 0,021] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die vorherige Attackenrate (Tabelle 4-79). Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Givosiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie sowohl bei einer geringen als auch bei einer hohen vorherigen Attackenrate eine bessere Effektivität auf. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die vorherige Attackenrate auszugehen.

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität* erhoben anhand der MCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal nach 6 Monaten n/N (%)	Wert zu Studien-beginn (MW ± SD)	Wert nach 6 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-Mittelwerts im Vergleich zu Studienbeginn MW [95 %-KI]	Differenz der LS-Mittelwerts-veränderungen [95 %-KI] p-Wert
Veränderung der mentalen Funktionalität						
Alter zu Studienbeginn						
< 38	**Givosiran**	21/48 (43,8 %)	42,49 (9,11)	42,31 (11,61)	-0,37 [-4,57; 3,84]	-1,97 [-7,71, 3,76] p = 0,492
	Placebo	25/46 (54,3 %)	40,89 (8,54)	42,63 (12,23)	1,61 [-2,28; 5,49]	
≥ 38	**Givosiran**	26/48 (54,2 %)	37,72 (7,01)	44,45 (8,86)	5,63 [2,36; 8,90]	5,51 [0,47, 10,54] p = 0,033
	Placebo	21/46 (45,7 %)	42,83 (12,29)	41,13 (10,59)	0,12 [-3,61; 3,86]	
Vorherige chronische Symptome						
Nein	**Givosiran**	25/48 (52,1 %)	38,68 (8,46)	45,56 (8,91)	6,83 [3,47; 10,19]	6,29 [1,25; 11,33] p = 0,016
	Placebo	20/46 (43,5 %)	38,86 (9,36)	39,38 (11,44)	0,54 [-3,22; 4,29]	
Ja	**Givosiran**	22/48 (45,8 %)	41,24 (8,11)	41,15 (11,09)	-1,10 [-5,16; 2,96]	-1,99 [-7,62, 3,64] p = 0,481
	Placebo	26/46 (56,5 %)	44,07 (10,59)	43,92 (11,21)	0,89 [-2,97; 4,74]	

Quelle: siehe Anhang 4-G
a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung der mentalen Funktionalität*, welche anhand der MCS des SF-12 erhoben wurde, ergab zwei Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter zu Studienbeginn [p =0,041] und vorherige chronische Symptome [p = 0,032] (Tabelle 4-79). Die Effekte bezüglich beider Subgruppenmerkmale sind in den Behandlungsgruppen nicht gleichgerichtet. Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist jedoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die Region I und die vorherige chronische Anwendung von Opioiden auszugehen.

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Mentale Gesundheit* erhoben anhand der MCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal nach 6 Monaten n/N (%)	Wert zu Studien-beginn (MW ± SD)	Wert nach 6 Monaten (MW ± SD)	Veränderung des LS-Mittelwerts im Vergleich zu Studienbeginn MW [95 %-KI]	Differenz der LS-Mittelwerts-veränderungen [95 %-KI] p-Wert
Mentale Gesundheit						
Alter zu Studienbeginn						
< 38	**Givosiran**	21/48 (43,8 %)	42,57 (9,52)	42,90 (11,64)	0,15 [-4,09; 4,39]	-1,28 [-7,05; 4,50] p = 0,658
	Placebo	25/46 (54,3 %)	42,87 (8,37)	44,25 (11,49)	1,43 [-2,49; 5,35]	
≥ 38	**Givosiran**	26/48 (54,2 %)	39,94 (6,14)	46,56 (8,57)	6,13 [3,17; 9,10]	6,65 [2,12; 11,18] p = 0,005
	Placebo	20/46 (43,5 %)	42,98 (9,87)	41,26 (10,10)	-0,52 [-3,90; 2,87]	
Region II						
Europa	**Givosiran**	23/48 (47,9 %)	40,27 (7,67)	45,25 (8,89)	4.81 [1,58; 8,05]	7,14 [2,25; 12,03] p = 0,005
	Placebo	19/46 (41,3 %)	41,26 (7,62)	38,24 (8,19)	-2,33 [-5,99; 1,34]	
Andere	**Givosiran**	25/48 (52,1 %)	41,95 (8,17)	44,61 (11,34)	2,20 [-1,63; 6,03]	-0,26 [-5,56; 5,03] p = 0,921
	Placebo	27/46 (58,7 %)	44,03 (9,73)	46,15 (11,44)	2,46 [-1,17; 6,09]	
Vorherige chronische Symptome						
Nein	**Givosiran**	25/48 (52,1 %)	39,43 (8,23)	47,23 (8,52)	7,47 [4,13; 10,82]	7,05 [2,01; 12,09] p = 0,007
	Placebo	20/46 (43,5 %)	41,55 (8,00)	41,55 (11,08)	0,43 [-3,32; 4,17]	
Ja	**Givosiran**	22/48 (45,8 %)	43,01 (7,22)	42,31 (11,28)	-1,07 [-4,79; 2,66	-1,68 [-6,80; 3,45] p = 0,5139
	Placebo	26/46 (56,5 %)	44,02 (9,67)	43,91 (10,79)	0,61 [-2,914; 4,127]	

Quelle: siehe Anhang 4-G

a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Mentalen Gesundheit*, welche anhand der MCS des SF-12 erhoben wurde, ergab drei Belege auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter zu Studienbeginn [p =0,041], die Region II und vorherige chronische Symptome [p = 0,032] (Tabelle 4-79). Die Effekte bezüglich aller drei Subgruppenmerkmale sind in den Behandlungsgruppen nicht gleichgerichtet. Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist jedoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch das Alter zu Studienbeginn, die Region II oder die vorherigen chronischen Symptome auszugehen.

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Soziale Funktionalität* erhoben anhand der PCS des SF-12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	**Behand-lungsarm**	**Anzahl der Studien-teilnehmer mit Merkmal nach 6 Monaten n/N (%)**	**Wert zu Studien-beginn (MW ± SD)**	**Wert nach 6 Monaten (MW ± SD)**	**Veränderung des LS-Mittelwerts im Vergleich zu Studienbeginn MW [95 %-KI]**	**Differenz der LS-Mittelwerts-veränderungen [95 %-KI] p-Wert**
Soziale Funktionalität						
Vorherige chronische Symptome						
Nein	**Givosiran**	25/48 (52,1 %)	37,69 (11,10)	46,58 (8,78)	8,36 [5,17; 11,55]	9,13 [4,33, 13,92] p < 0,001
	Placebo	20/46 (43,5 %)	40,00 (9,95)	38,67 (9,78)	-0,77 [-4,34; 2,80]	
Ja	**Givosiran**	22/48 (45,8 %)	36,41 (9,46)	39,11 (8,24)	1,15 [-2,42; 4,72]	0,83 [-4,11, 5,77] p = 0,737
	Placebo	26/46 (56,5 %)	40,18 (10,69)	39,11 (10,06	0,32 [-3,05; 3,69]	

Quelle: siehe Anhang 4-G
a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Sozialen Funktionalität*, welche anhand der MCS des SF-12 erhoben wurde, ergab einen Beleg [p = 0,021] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch vorherige chronische Symptome (Tabelle 4-79). Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Givosiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie sowohl bei Vorliegen als auch der Abwesenheit vorheriger chronischer Symptome eine bessere Effektivität auf. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch vorherige chronische Symptome auszugehen.

Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive

Bezüglich des Endpunktes *Veränderung des globalen Zustandes*, welcher mittels des PGIC erhoben und anhand von Responderanalysen ausgewertet wurde, ließ sich zur Subgruppenkategorie *Vorherige Attackenrate* eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung des globalen Zustandes* erhoben anhand des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Merkmal pro Behandlungs-gruppe n/N[a] (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit einer Verbesserung pro Behandlungsarm n/N[b] (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive				
Vorherige Attackenrate				
Gering	**Givosiran**	24/48 (50,0 %)	9/24 (37,5 %)	1,56 [0,66; 3,72]; p = 0,310 1,90 [0,55; 6,53]; p = 0,364 13,50 [-13,26; 40,26]; p = 0,315
	Placebo	25/46 (54,4 %)	6/25 (24,0 %)	
Hoch	**Givosiran**	24/48 (50,0 %)	13/24 (54,2 %)	11,38 [1,62; 79,78]; p < 0,001 23,64 [2,72; 205,56]; p < 0,001 49,41 [25,25; 73,56]; p <0,001
	Placebo	21/46 (45,7 %)	1/21 (4,8 %)	

Quelle: siehe Anhang 4-G

a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population

b: n = Studienteilnehmer mit einer Verbesserung; N = Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Subgruppe *Vorherige Attackenrate* für den Endpunkt *Veränderung des globalen Zustandes*

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung des globalen Zustandes*, welcher mittels des PGIC erhoben wurde, ergab einen Beleg [p = 0,047] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die vorherige Attackenrate (Tabelle 4-95). Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet, eine Behandlung mit Givosiran wies dabei im Vergleich zur Kontrolltherapie sowohl bei einer geringen als auch bei einer hohen vorherigen Attackenrate eine bessere Effektivität auf. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die vorherige Attackenrate auszugehen.

Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PPEQ

Bezüglich des Endpunktes *Veränderung der Lebensqualität*, welche mittels des PPEQ erhoben und anhand von Responderanalysen ausgewertet wurde, ließ sich bezüglich der Reiseaktivität (1. Frage des PPEQ) zur Subgruppenkategorie *Region I* eine Effektmodifikation identifizieren.

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der Lebensqualität (Reiseaktivität)* erhoben anhand des PPEQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behand-lungsarm	Anzahl Studien-teilnehmer mit Merkmal pro Behandlungs-gruppe n/N[a] (%)	Anzahl Studien-teilnehmer mit einer Verbesserung pro Behandlungsarm n/N[b] (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert OR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität - *Reiseaktivität*				
Region I				
Nord-amerika	**Givosiran**	16/48 (33,3 %)	2/16 (12,5 %)	0,56 [0,12; 2,67]; p = 0,465 0,50 [0,08; 3,19]; p = 0,660 -9,72 [-37,00, 17,56]; p = 0,473
	Placebo	18/46 (39,1 %)	4/18 (22,2 %)	
Andere	**Givosiran**	32/48 (66,7 %)	11/32 (34,4 %)	9,63 [1,33; 69,94]; p = 0,003 14,14 [1,69; 118,42]; p = 0,003 30,80 [11,35; 50,26]; p = 0,002
	Placebo	28/46 (60,9 %)	1/28 (3,6 %)	

Quelle: siehe Anhang 4-G

a: n = Studienteilnehmer mit Merkmal; N = FAS-Population

b: n = Studienteilnehmer mit einer starken Verbesserung; N = Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Subgruppe *Region I* für den Endpunkt *Veränderung der Lebensqualität (Reiseaktivität)*

c: n = Studienteilnehmer ohne starke Verbesserung; N = Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Subgruppe *Region I* für den Endpunkt *Veränderung der Lebensqualität (Reiseaktivität)*

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (Reiseaktivität)*, welche anhand des PPEQ erhoben wurde, ergab einen Beleg [p = 0,020] auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region I (Tabelle 4-79). Die Effekte in den Gruppen sind nicht gleichgerichtet. Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist jedoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Givosiran im Vergleich zur Kontrolltherapie durch die Region I auszugehen.

4.3.1.3.2.4 Nebenwirkungen: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

Für die Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* ließ sich kein Beleg für eine Effektmodifikation identifizieren.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - 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).

Studie	Quellen
ENVISION (ALN-AS1-003))	Studienprotokoll [76]: *„A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias“*
	Studienbericht [3]: *„A Phase 3 Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled, Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias“*
	Statistischer Analyseplan [81] *„A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias“*
	Zusatzanalysen/Nachberechnungen [4]
	Registereinträge [77-79]

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 4-97: 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

Nicht zutreffend.

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 4-98: 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 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-101: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1***

(Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-102: 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 4-103: 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

Nicht zutreffend.

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 4-104: 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 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.2.***

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 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

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 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

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.

Basierend auf dem OD-Status gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Givosiran zur Behandlung einer AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren durch die Zulassung, die durch die EU Kommission erteilt wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 des SGB V als belegt. Die Beleglage sowie die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist laut VerfO des G-BA (5. Kapitel, Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) daher *per se* nicht notwendig, wurde aber der Vollständigkeit halber durchgeführt. Die Ergebnisse werden nachfolgend zusammenfassend dargestellt.

Zur Beleglage und Quantifizierung des Zusatznutzens von Givosiran wurde die randomisierte klinische Phase-III Zulassungsstudie ALN-AS1-003 (ENVISION), welche eine 6 Monate andauernde DB-Studienphase sowie eine anschließende OLE-Phase von max. 29 Monaten umfasst, herangezogen [3, 76]. Es handelt sich bei der ENVISION-Studie um eine Studie der Evidenzklasse 1b. Die ENVISION-Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der *Cochrane*-Kriterien zur Bewertung des potenziellen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitt 4.2.4 und Abschnitt 4.2.5.1) bezogen auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin überprüft und bewertet. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Givosiran wurden die entsprechenden Studiendokumente herangezogen [3, 4, 76]. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie ENVISIO sind im vorliegenden Modul 4A dargestellt. Die Methodik der Studie entspricht dem internationalen GCP-Standard [3, 76]. Das Verzerrungspotenzial der ENVISION-Studie wird auf Studienebene aufgrund des vergleichenden, DB-Studiendesigns als *niedrig* bewertet.

In der DB-Phase der ENVISION-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Givosiran gegenüber der Placebo-basierten Behandlung im Kontrollarm untersucht. Im Kontrollarm war dabei eine zusätzliche symptombezogene Behandlung, beispielsweise mit Analgetika zur Linderung der krankheitsbedingten Schmerzen, erlaubt. Zudem konnten die Studienteilnehmer in der Akutsituation zulassungskonform auch mit Hämin behandelt werden. Damit spiegelt die Behandlungssituation im Kontrollarm der ENVISION-Studie die aktuelle Versorgungssituation der AHP-Patienten in Deutschland wider und stellt damit, auch aus Sicht des G-BA, die relevante Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet dar [8].

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Givosiran gegenüber der Vergleichstherapie wurden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* berücksichtigt. Zur Nutzendimension *Mortalität* wurden keine Daten erhoben, Todesfälle wurden im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen* berichtet.

Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (Abschnitt 4.2.5.2).

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.

Givosiran ist indiziert für die Behandlung einer AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren [1]. Die AHP ist eine seltene Erkrankung, deren Hauptcharakteristikum das Auftreten von akuten, kolikartigen Krankheitsattacken ist [16, 38, 43, 47]. Diese treten unregelmäßig, meist unvorhersehbar sowie mit patientenindividueller Symptomatik und Intensität auf [16]. Die Ursache einer AHP ist dabei auf eine genetisch bedingte Störung der hepatischen Häm-Synthese zurückzuführen, wodurch sich toxische Häm-Intermediate akkumulieren und so eine akute Attacke bedingen können [38, 43, 83, 84]. Dabei gehen die akuten Attacken mit einer massiven Symptomlast einher und können potenziell lebensbedrohlich sein, weshalb die Patienten in der Akutsituation regelhaft stationär im Krankenhaus oder in der Notaufnahme behandelt werden müssen [15, 16, 45].

Während einer akuten AHP-Attacke leiden die Patienten neben Symptomen wie extremer Übelkeit, akuter Erschöpfung, Schwindel, Krämpfen und sensorischen Ausfällen insbesondere unter sehr starken abdominalen Schmerzen, die selbst mit starken Analgetika wie hoch dosierten Opioiden kaum ertragbar sind [12, 16, 40, 44, 85]. Diese massivsten Schmerzen strahlen meist in weitere Körperregionen wie den Rücken sowie die Gliedmaßen aus und können, in Abhängigkeit von der Schwere und der Häufigkeit der Attacken, zu neurologischen Schäden der Patienten wie Neuropathien oder Paresen führen, sodass diese unter Umständen folglich beatmet werden müssen [16, 38, 47]. Aufgrund dieser neurologischen Schäden leiden viele Patienten zusätzlich unter chronischen Schmerzen, wodurch die Patienten auch über die akute Attackenphase hinaus in ihrem Alltag eingeschränkt sind [12, 16, 45]. Weitere chronische Aspekte, die aus der Erkrankung resultieren und unter denen die Patienten zwischen den Attacken leiden, sind neben den langanhaltenden körperlichen Einschränkungen besonders psychische Beschwerden [12, 16, 45, 49, 71]. Letztere resultieren meist aus der Angst vor weiteren Attacken sowie den Einschnitten im Berufs- und Sozialleben, welche die Erkrankung mit sich zieht [12, 16, 45, 69]. Insgesamt kann daher festgehalten werden, dass die Erkrankung sowohl zu körperlichen als auch mentalen Beschwerden der AHP-Patienten führt, wodurch diese in verschiedenen Lebensbereichen massiv eingeschränkt sind. Demnach ist vielen AHP-Patienten eine normale Lebensführung verwehrt (siehe auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers).

Da die AHP eine sehr seltene Erkrankung ist, die mit Symptomen einhergeht, die vor korrekter Diagnosestellung zunächst recht unspezifisch erscheinen, ist das allgemeine Bewusstsein für die Erkrankung aktuell noch sehr gering. Dies wird dadurch ersichtlich, dass die Dauer vom Auftreten der ersten Symptome bis zur finalen AHP-Diagnose bei Patienten ohne Vorliegen einer medizinischen Familienhistorie mehr als ein Jahrzehnt dauern kann und oftmals mit vielen vorherigen Fehldiagnosen einhergeht [12, 26, 46, 49, 86, 87]. Eine verzögerte Diagnosestellung kann dabei auch dazu führen, dass sich zwischenzeitlich die chronischen Krankheitssymptome immer stärker manifestieren [16]. Die Seltenheit der AHP hat zudem zur Folge, dass aktuell Leitlinien mit hohem Evidenzgrad (S2- oder S3-Leitlinien) zur Therapie der Erkrankung fehlen, weshalb auch der G-BA in seiner Leitlinienrecherche im Rahmen des Beratungsgespräches zu Givosiran keine entsprechende Quelle identifizieren konnte [8].

Priorität bei der Behandlung der AHP-Patienten hat die Linderung der belastenden Symptome, insbesondere der starken Schmerzen, die während der Akutphase auftreten [38]. Besonders zur Behandlung von AHP-Patienten, die unter einer schwereren Verlaufsform der Erkrankung mit häufig wiederkehrenden Attacken leiden, werden kausale Behandlungsmöglichkeiten benötigt, die eine zufriedenstellende Therapie der AHP-Patienten ermöglichen [38]. Prinzipiell können insgesamt folgende Therapieziele bei der Behandlung der AHP-Patienten definiert werden:

- Unterbindung bzw. Reduktion des Auftretens akuter Krankheitsattacken
- Linderung der patientenbelastenden Symptomatik,
  insbesondere starker akuter Schmerzen
- Verbesserung des allgemeinen sowie körperlichen Zustandes

- Verbesserung der Lebensqualität
- Reduktion der therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen.

Anzumerken hierbei ist jedoch, dass derzeit in Deutschland keine kausale Therapieoption zugelassen ist, mit der als maßgebliches Ziel das Auftreten von Krankheitsattacken vermieden bzw. reduziert werden kann. Zurzeit sind lediglich Medikamente zur Symptomlinderung verfügbar. Darunter ist auch die Behandlung mit Hämin zu fassen, da Hämin in Deutschland nur zur Behandlung akuter Attacken, also zur Verbesserung der akuten Symptome, jedoch nicht zur Vermeidung akuter Attacken zugelassen ist [7]. Deshalb lag in Deutschland bislang der Fokus auf der symptombezogenen Behandlung der AHP-Patienten. Diese schließt dabei sowohl die Behandlung akuter sowie chronischer Symptome ein.

Folglich besteht im Anwendungsgebiet der AHP ein hoher Bedarf an medikamentösen Behandlungsoptionen, die nicht nur einen symptomorientierten, sondern einen kausalen Therapieansatz verfolgen und durch eine gezielte Wirksamkeit ein möglichst günstiges Sicherheitsprofil ausweisen [16]. Nur durch eine entsprechend gezielte sowie effektive Behandlung der Krankheitsursache kann die Entstehung von akuten Attacken verringert und folglich auch die damit verbunden Beschwerden wie die belastenden Symptome als auch die eingeschränkte Lebensqualität verbessert werden. Folglich ist aktuell keine medikamentöse Therapie zugelassen, die nachweislich den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet der AHP deckt (siehe Modul 3.2.2).

Mit Givosiran steht erstmalig ein kausal wirkendes Medikament zur gezielten Behandlung der AHP-Patienten zur Verfügung. Die RNA-Interferenz dient hierbei als innovativer Ansatz, mit dem der defekten hepatischen Häm-Biosynthese als kausale Krankheitsursache durch posttranskriptionelle Regulation der ALAS1-1 Genaktivität entgegengewirkt wird. Durch den speziellen Aufbau wird Givosiran spezifisch in die Leberzellen aufgenommen und wirkt lokal am Entstehungsort der Erkrankung, was sich günstig auf das Nebenwirkungsprofil des Arzneimittels auswirkt.

Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und Rates vom 16.12.1999 ist Givosiran ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, der OD-Status des Arzneimittels in der EU für das Anwendungsgebiet AHP wurde am 29.08.2016 von der EMA anerkannt (EU/3/16/1731) und am 03.02.2020 bestätigt [6].

Basierend auf dem OD-Status gelten der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen von Givosiran zur Behandlung einer AHP bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als belegt, weshalb lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels bewertet werden muss.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Givosiran erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*, die im vorliegenden Modul 4A anhand verschiedener patientenrelevanter Endpunkte operationalisiert wurden. Dabei wurden folgende patientenrelevante Endpunkte analysiert und dargestellt:

- *Mortalität*
    - Endpunkte zu dieser Nutzendimension wurden nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen* dargestellt.
- *Morbidität*
    - Veränderung der jährlichen Rate an akuten Krankheitsattacken
    - Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin
    - Veränderungen der krankheitsbedingten Schmerzen
    - Veränderungen der krankheitsbedingten Erschöpfung
    - Veränderungen der krankheitsbedingten Übelkeit
    - Verbrauch von Analgetika
    - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes
    - Veränderung der ALA-Konzentration im Urin
    - Veränderung der PBG-Konzentration im Urin
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
    - Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität
    - Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive
    - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität
- *Nebenwirkungen*
    - Auftreten von UE jeglichen Grades
    - Auftreten von milden UE
    - Auftreten von moderaten UE
    - Auftreten von schweren UE
    - Auftreten von SUE
    - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
    - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
    - Todesfälle.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Givosiran erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse. In der nachfolgenden Tabelle 4-108 werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte bestimmt.

Die Subgruppenanalysen der analysierten patientenrelevanten Endpunkte zeigten, dass der Behandlungseffekt von Givosiran über die Subgruppen hinweg mit dem Behandlungseffekt in der Gesamtgruppe konsistent ist.

Es ist somit nicht von einem Subgruppen-spezifischen Behandlungseffekt von Givosiran auszugehen. Daher werden in der nachfolgenden Tabelle 4-108 lediglich die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität			
Endpunkte wurden im Rahmen dieser Nutzendimension nicht explizit erhoben, Todesfälle werden unter der Nutzendimension Nebenwirkungen berichtet.			
Morbidität			
Veränderung der jährlichen Attackenrate[a]			
Zusammengesetzter Endpunkt: **Akute Krankheitsattacken**, die einer Hospitalisierung, einer Notfallbehandlung oder einer Häminverabreichung zu Hause bedurften	*Annualisierte Attackenrate:* **Ratenverhältnis** [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,27 [0,17; 0,43]; $p = 1{,}36 \times 10^{-8}$	*beträchtlicher Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,58 [0,43; 0,79]; $p = 1{,}81 \times 10^{-4}$	
	Mediane Zeit bis zur ersten Attacke: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,29 [0,16; 0,51] $p = 1{,}43 \times 10^{-5}$	
Einzelkomponente 1: Akute Krankheitsattacken, die einer Hospitalisierung bedurften	*Annualisierte Attackenrate:* **Ratenverhältnis** [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,57 [0,28; 1,15]; p = 0,115	*beträchtlicher Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,50 [0,31; 0,80]; $p = 2{,}53 \times 10^{-3}$	
	Mediane Zeit bis zur ersten Attacke: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,43 [0,23; 0,82]; $p = 9{,}536 \times 10^{-3}$	
Einzelkomponente II: Akute Krankheitsattacken, die einer Notfallbehandlung bedurften	*Annualisierte Attackenrate:* **Ratenverhältnis** [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,16 [0,08; 0,30]; $p = 7{,}45 \times 10^{-9}$	*erheblicher Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,46 [0,30; 0,72]; $p = 2{,}94 \times 10^{-4}$	
	Mediane Zeit bis zur ersten Attacke: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,29 [0,15; 0,54]; $p = 1{,}04 \times 10^{-4}$	

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Einzelkomponente III: Akute Krankheitsattacken, die einer Häminverabreichung zu Hause bedurften	*Annualisierte Attackenrate:* **Ratenverhältnis** [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,02 [0,00; 2,77]; p = 0,118	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Attacke: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,30 [0,03; 2,90]; p = 0,272	
	Mediane Zeit bis zur ersten Attacke: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,29 [0,03; 2,80]; p = 0,283	
Veränderung der Verabreichungen von Hämin			
Veränderung der **Verabreichung von Hämin**	*Annualisierte Rate an Tagen mit Hämin:* **Ratenverhältnis** [95 %-KI]; p-Wert[b]	0,26 [0,13; 0,52]; p < 0,001	*beträchtlicher Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Häminverabreichung: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,59 [0,43; 0,83]; p = 1,51 x 10^{-3}	
	Mediane Zeit bis zur Häminverabreichung: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,38 [0,22; 0,66] p = 7,00 x 10^{-4}	
Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen			
Veränderung der krankheitsbedingten **täglichen Schmerzen** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(anhand der wöchentlichen Scores der 11-Punkte-NRS des BPI-SF)*	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	-0,52 [-1,07; 0,03]; p = 0,063 -0,39 [-0,80; 0,02]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Veränderung der Tage mit **intensiven Schmerzen** *(Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Tag intensiver Schmerzen:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,63 [0,47; 0,86]; p = 2,44 x 10^{-3}	*beträchtlicher Zusatznutzen*
	Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiven Schmerzen: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,44 [0,26; 0,73]; p = 1,44 x 10^{-3}	

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung			
Veränderung der krankheitsbedingten **täglichen Erschöpfung** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(anhand der wöchentlichen Scores der 11-Punkte-NRS des BFI-SF)*	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	-0,31 [-0,86; 0,24] p = 0,259 -0,23 [-0,64; 0,17]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Veränderung der Tage mit **intensiver Erschöpfung** *(Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand der 11-Punkte-NRS des BFI-SF)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Tag intensiver Erschöpfung:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,86 [0,69; 1,06]; p = 0,151	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiver Erschöpfung: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,74 [0,47; 1,17] p = 0,191	
Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit			
Veränderung der krankheitsbedingten **täglichen Übelkeit** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(anhand der wöchentlichen Scores einer 11-Punkte-NRS)*	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	0,207 [-0,20; 0,62]; p = 0,319 0,205 [-0,20; 0,61]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Veränderung der Tage mit **intensiver Übelkeit** *(Tage mit medianen Schmerzen ≥ 7 Punkte gemessen anhand einer 11-Punkte-NRS)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit min. 1 Tag intensiver Übelkeit:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	1,03 [0,76; 1,40]; p = 0,841	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	Mediane Zeit bis zum ersten Tag mit intensiver Übelkeit: **HR** [95 %-KI]; p-Wert[d]	0,99 [0,59; 1,67]; p = 0,974	

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Verbrauch von Analgetika			
Zusammengesetzter Endpunkt: **Verbrauch von Analgetika** (Opioide oder Nicht-Opioide)	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Analgetika-Verbrauch:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,91 [0,82; 1,01]; p = 0,094	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	LS-Mittelwertsveränderungen Tage mit Analgetika-Verbrauch: **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e]	-11,99 [-27,76; 3,78] p = 0,135	
Einzelkomponente I: Verbrauch von Opioiden	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Opioid-Verbrauch:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,798 [0,63; 1,01]; p = 0,063	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	LS-Mittelwertsveränderungen Tage mit Opioid- Verbrauch: **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e]	-13,11 [-28,11; 1,89] p = 0,086	
Einzelkomponente II: Verbrauch von Nicht-Opioiden	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit Opioid-Verbrauch:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,90 [0,68; 1,18]; p = 0,440	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	LS-Mittelwertsveränderungen Tage mit Opioid- Verbrauch: **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e]	-4,86 [-18,43; 8,70] p = 0,4780	
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes			
Veränderung des **allgemeinen Gesundheitszustandes** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der EQ-5D VAS)*	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e]	5,3 [-2,2; 12,8]; p = 0,1615	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
	Hedges' g [95 %-KI]	0,29 [-0,12; 0,70]	

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der ALA-Konzentration im Urin			
Veränderung der **ALA-Konzentration** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 -18,35 [-24,92; -11,78] $p = 4{,}89 \times 10^{-7}$ -1,20 [-1,65; -0,74]	*erheblicher Zusatznutzen*
Veränderung der PBG-Konzentration im Urin			
Veränderung der **PBG-Konzentration** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 -35,25 [-48,13; -22,36] $p = 5{,}012 \times 10^{-7}$ -1,17 [-1,62; -0,71]	*erheblicher Zusatznutzen*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität			
PCS des SF-12: Veränderung der **körperlichen Funktionalität** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 3,69 [0,41; 6,97] p = 0,028 0,46 [0,05; 0,88]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Einzeldomäne I der PCS: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 2,74 [-1,10; 6,58] p = 0,160 0,29 [-0,12; 0,70]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Einzeldomäne II der PCS: Veränderung der physischen Funktionsfähigkeit nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 1,54 [-1,80; 4,88] p = 0,363 0,19 [-0,22; 0,59]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Einzeldomäne III der PCS: Veränderung der physisch-bedingten Rollenfunktion nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 4,47 [1,34; 7,61] p = 0,006 0,58 [0,17; 0,99]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Einzeldomäne IV der PCS: Veränderung der körperlichen Schmerzen nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 6,96 [3,08; 10,84] p = 0,0006 0,73 [0,31; 1,15]	*beträchtlicher Zusatznutzen*
Einzeldomäne V der PCS: Veränderung der Vitalität nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 1,60 [-2,04; 5,23] p = 0,385 0,18 [-0,23; 0,59]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
MCS des SF-12: Veränderung der **mentalen Funktionalität** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 2,43 [-1,31; 6,17] p = 0,200 0,27 [-0,14; 0,68]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Einzeldomäne I der MCS: Veränderung der mentalen Gesundheit nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 3,05 [-0,58; 6,68] p = 0,099 0,35 [-0,07; 0,76]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Einzeldomäne II der MCS: Veränderung der emotionalen Rollenfunktion nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 1,72 [-2,08; 5,51] p = 0,371 0,18 [-0,22; 0,59]	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
Einzeldomäne III der MCS: Veränderung der sozialen Funktionalität nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn	*LS-Mittelwertsveränderungen:* **LS-Mittelwertsdifferenz** [95 %-KI]; p-Wert[e] ***Hedges' g*** [95 %-KI]	 5,25 [1,73; 8,76] p = 0,004 0,62 [0,20; 1,03]	*geringer Zusatznutzen*
Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive			
Veränderung des **globalen Zustandes** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand des PGIC)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mitVerbesserung[f,g]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	2,31 [1,42; 3,76]; p = 2,06 x 10^{-4}	*erheblicher Zusatznutzen*
	Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung[g,h]: **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	3,15 [1,40; 7,08]; p = 1,47 x 10^{-3}	
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität			
Veränderung der **Reiseaktivität für Arbeit oder Vergnügen** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 1 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung[g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	2,63 [0,92; 7,52]; p = 4,84 x 10^{-2}	*nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der **Teilnahme an sozialen Aktivitäten** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 2 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung [g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	4,33 [1,16; 16,15]; $p = 1{,}09 \times 10^{-2}$	*beträchtlicher Zusatznutzen*
Veränderung der **Planung zukünftiger Ereignisse** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 3 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung [g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	3,28 [1,04; 10,35]; $p = 2{,}32 \times 10^{-2}$	*geringer Zusatznutzen*
Veränderung der **Ausübung von Haushaltsaktivitäten** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 4 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung [g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	6,70 [1,49; 30,16]; $p = 2{,}98 \times 10^{-3}$	*erheblicher Zusatznutzen*
Veränderung der **Fähigkeit zu moderater körperlicher Aktivität** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 5 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung [g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	6,12 [1,33; 28,29]; $p = 5{,}85 \times 10^{-3}$	*beträchtlicher Zusatznutzen*
Veränderung der **Zufriedenheit mit der derzeitigen Porphyriebehandlung** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 6 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung [g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	8,10 [2,64; 24,90]; $p = 1{,}12 \times 10^{-6}$	*erheblicher Zusatznutzen*
Veränderung der **Allgemeine Zufriedenheit mit der Porphyriebehandlung** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 7 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung [g,h]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	5,10 [2,12; 12,30]; $p = 1{,}09 \times 10^{-5}$	*erheblicher Zusatznutzen*

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der **Rückführung zum normalen Leben durch die Behandlung** nach 6 Monaten gegenüber Studienbeginn *(gemessen anhand der Frage 8 des PPEQ)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer, die mit "immer" geantwortet haben[g]:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	7,75 [1,74; 34,60]; $p = 7{,}28 \times 10^{-4}$	*erheblicher Zusatznutzen*
Nebenwirkungen			
Auftreten von unerwünschten Ereignissen[i]			
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **UE jeglichen Grades** *(≥ 5 % in mindestens einem Studienarm)*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	1,12 [0,93; 1,36]; p = 0,192	*kein Schaden*
- *PT Übelkeit*	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	2,62 [1,03; 6,65]; p = 0,033	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **milden UE**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit milden UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	1,16 [0,94; 1,42]; p = 0,145	*kein Schaden*
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **moderaten UE**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit moderaten UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	0,90 [0,59; 1,35]; p = 0,607	*kein Schaden*
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **schweren UE**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit schweren UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	1,41 [0,51; 3,94]; p = 0,507	*kein Schaden*
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **SUE**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit SUE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	2,23 [0,79; 6,29]; p = 0,115	*kein Schaden*
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit entsprechenden UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	*kein Schaden*
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit entsprechenden UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	*kein Schaden*

Endpunkte der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)	**Analyse des Endpunkts** (Effektschätzer, p-Wert)	**Ergebnis** (Givosiran vs. Kontrolltherapie)	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit **UE, die zum Tod geführt haben**	*Binäre Analyse Studienteilnehmer mit fatalen UE:* **RR** [95 %-KI]; p-Wert[c]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.	*Kein Schaden*

Quelle: [3, 4]

a: Bei den Attacken handelte es sich um Prüfarzt-bestätigte Attacken.
b: Das Ratenverhältnis der annualisierten Raten sowie das korrespondierende Konfidenzintervall und der p-Wert wurden unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der *Follow-up* Zeit als eine *offse*t-Variable. Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.
c: Der p-Wert zum RR wurde anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests ermittelt.
d: Das HR und der dazugehörige p-Wert wurden mittels der *Cox-proportional hazards*-Methode ermittelt.
e: Die Unterschiede in den LS-Mittelwerten zwischen den Behandlungsarmen und ihre korrespondierenden 95 %-KI und p-Wert wurden anhand des ANCOVA-Modells berechnet, bei dem die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und der korrespondierend wöchentliche Symptom-*Score* zu Studienbeginn als Kovariate berücksichtigt wurden.
f: Eine Verbesserung ist definiert als sehr starke, starke und geringfügige Verbesserung.
g: Studienteilnehmer, bei denen die Angaben bei Monat 6 fehlend waren, gingen in die Analyse als *Non-Responder* ohne Verbesserung ein.
h: Eine deutliche Verbesserung ist definiert als sehr starke und starke Verbesserung.
i: Basierend nach MedDRA Version 21.0. Wenn ein Studienteilnehmer mehr als ein entsprechendes UE aufwies, ging der Studienteilnehmer nur einmal in die Analyse der entsprechenden UE-Kategorie ein.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden wird auf die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte detaillierter eingegangen. Dabei werden verschiedene Aspekte der Erkrankung endpunktübergreifend diskutiert, um folglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Givosiran unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung abzuleiten.

Veränderung der Häm-Intermediate ALA und PBG

Bei Patienten, die unter einer AHP leiden, findet die hepatische Häm-Synthese aufgrund von genetischen Mutationen nur unvollständig statt, was zu einer Anhäufung der Häm-Intermediate ALA und PBG führt, die sich folglich im Körper, insbesondere in der Leber, anreichern [13, 25, 38]. Größere Mengen an ALA und PBG wirken jedoch neurotoxisch, weshalb erhöhte Konzentrationen dieser Intermediate als kausale Ursache für die Entstehung der akuten Krankheitsattacken von AHP-Patienten gelten [56, 60, 61]. Daher weisen AHP-Patienten hohe Konzentrationen der Häm-Intermediate ALA und PBG im Urin, besonders bei akuten Attacken. Auf. Daher werden bei AHP-Patienten die Konzentration dieser Intermediate im Urin regelmäßig überprüft.

Givosiran kann aufgrund seiner Struktur spezifisch in die Hepatozyten aufgenommen werden. Durch seinen Wirkmechanismus kann Givosiran gezielt die defekte Häm-Synthese in der Leber herunterregulieren, wodurch die folglich reduzierten Konzentrationen von ALA und PBG dem Auftreten akuter Attacken kausal entgegenwirken.

Die Ergebnisse der ENVISION-Studie zeigen, dass durch die Behandlung mit Givosiran die Konzentration von ALA und PBG im Urin effektiv gesenkt wird. Beim Betrachten der LS-Mittelwertsdifferenz beider Studienarme zu Monat 6 lag bezüglich der Verringerung der ALA-Konzentration (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: -18,35 [-24,92; -11,78], $p = 4{,}89 \times 10^{-7}$) als auch der PBG-Konzentration (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: -41,78 [-50,91; -32,65], $p = 2{,}05 \times 10^{-14}$) ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Givosiran vor. Anhand der errechneten *Hedges' g* ist dieser Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung sowohl bezüglich der ALA-Konzentrationssenkung (*Hedges' g* [95 %-KI]: -1,20 [-1,65; -0,74]) als auch bezüglich der PBG-Konzentrationssenkung (*Hedges' g* [95 %-KI]: -1,20 -1,17 [-1,62; -0,71]) von erheblichen Ausmaß. Dies wird durch die ebenfalls signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten von Givosiran zu Monat 3 der DB-Phase gestützt.

Anzumerken ist auch, dass bereits nach 2 Wochen eine Reduktion der ALA- und PBG-Konzentrationen durch die Behandlung mit Givosiran ersichtlich war (siehe Abbildung 4-16). Zum Zeitpunkt der zweiten Verabreichung von Givosiran, also nach einem Monat, waren die ALA- und PBG-Werte vergleichbar mit jenen zu Monat 3 und 6.

Zusammenfassend konnte klar nachgewiesen werden, dass im Vergleich zur Kontrollbehandlung die Konzentrationen der neurotoxischen Häm-Intermediate ALA und PBG durch die Behandlung mit Givosiran in erheblichem Maße gesenkt wird.

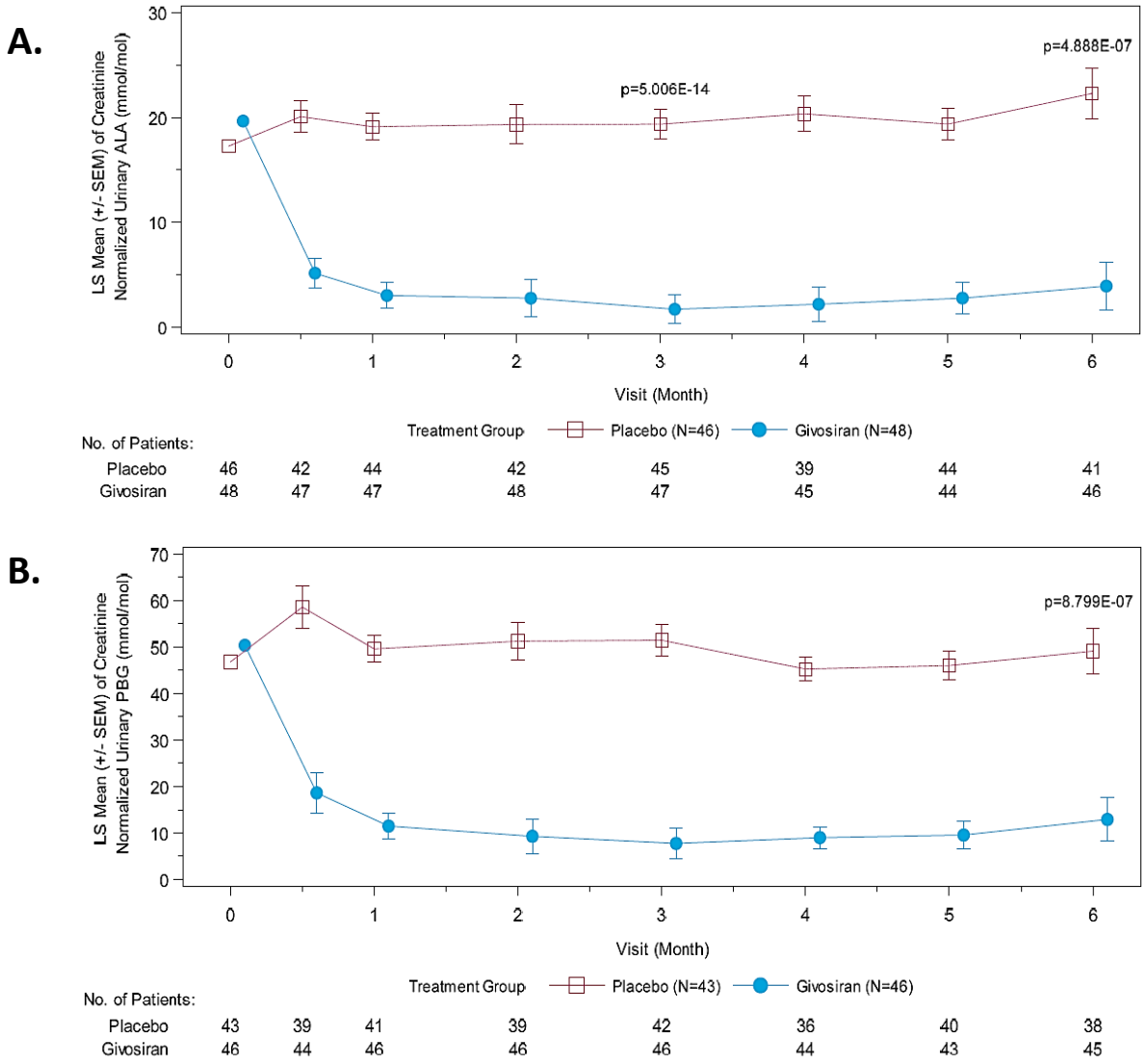

Abbildung 4-16: Veränderung der ALA- und PBG-Konzentrationen über die 6 Monate der DB-Phase in der ENVISION-Studie
A: Veränderung der ALA-Konzentration; B: Veränderung der PBG-Konzentration
Quelle: [3]

Diese Schlussfolgerung wird darüber hinaus durch die ersten Daten der OLE-Studienphase bekräftigt. In der aktuell noch laufenden OLE-Phase der ENVISION-Studie, die sich unmittelbar an die 6 Monate andauernde DB-Studienphase anschloss, werden alle Studienteilnehmer mit Givosiran behandelt – demnach auch jene, die in der DB-Phase zuvor im Kontrollarm waren [3, 76]. Insgesamt sind mit 93 von 94 (98,9 %) nahezu alle Studienteilnehmer der DB-Phase in die OLE-Phase der ENVISION übergegangen [3].

Lediglich ein Studienteilnehmer aus dem Givosiran-Arm setzte die Behandlung mit Givosiran in der OLE-Phase nicht fort [3].

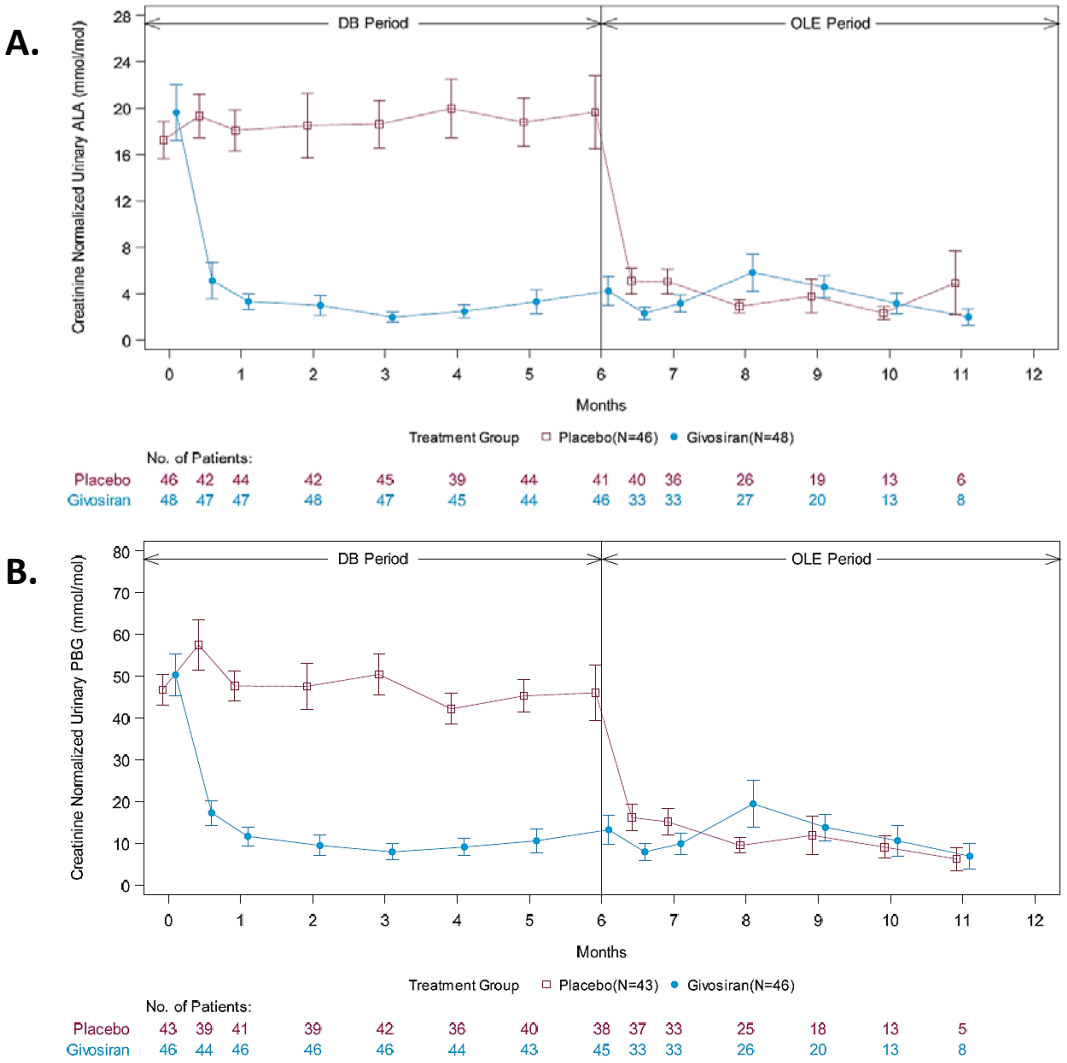

Abbildung 4-17: Veränderung der ALA-Konzentration während der DB- und der OLE-Phase der ersten 12 Monate der ENVISION-Studie
A: Veränderung der ALA-Konzentration; B: Veränderung der PBG-Konzentration
Quelle: [3]

Die Analyse der ersten OLE-Daten zur den ALA- und PBG-Konzentrationen ergab, dass bei den Studienteilnehmern, die zuvor im Kontrollarm waren und bei denen sich die Konzentrationen der Intermediate im Vergleich zu Studienbeginn nicht veränderte, der Wechsel auf die Intervention ebenfalls zu einer eindeutigen Reduzierung von ALA und PBG führt (Abbildung 4-17). In Bezug auf die Studienteilnehmer, die bereits in der DB-Phase mit Givosiran behandelt wurden und in der OLE-Phase weiterhin Givosiran erhalten, wird deutlich, dass der Wirkstoff auch langfristig die ALA- und PBG-Konzentration senkt.

Zusammenfassend zeigen somit die vorläufigen OLE-Daten, dass

1. durch die regelmäßige Anwendung von Givosiran die ALA- und PBG-Konzentrationen langfristig gesenkt werden und
2. auch bei Patienten, die erstmalig Givosiran erhalten und zuvor symptombezogen behandelt wurden, die Anwendung von Givosiran die ALA- und PBG-Konzentrationen ebenfalls effektiv reduziert

Zusammenfassend belegen sowohl die vergleichenden Daten als auch die einarmigen OLE-Daten der ENVISION-Studie, dass durch die Behandlung mit Givosiran die ALA- und PGB-Konzentrationen im Urin effektiv sowie langfristig gesenkt wird. Damit kann die Krankheitsursache der AHP erstmalig kausal und somit effektiv behandelt werden. Bezüglich der Morbiditätsendpunkte **Veränderung der ALA- und PBG-Konzentration** lässt sich folglich ein ***Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Givosiran*** ableiten.

Auftreten von akuten Krankheitsattacken

Charakteristisch für die AHP ist das Auftreten akuter Attacken, die mit stärksten, oftmals nahezu unkontrollierbaren Symptomen einhergehen, die insbesondere das zentrale, periphere und autonome Nervensystem betreffen [13, 14, 38]. Dabei berichten die Patienten, dass sie während der akuten Attacken unter starken Muskelschmerzen und Muskelschwäche, Taubheitsgefühl und mitunter sogar unter Paralyse leiden [19]. Aufgrund von Komplikationen, wie beispielsweise Atemlähmung, Elekrolytenimbalance oder autonomen Störungen, können akute Attacken potenziell tödlich enden [13, 17, 20, 45, 88]. Da die Beschwerden während einer akuten Attacke oftmals sehr intensiv sind, werden die Patienten sehr häufig hospitalisiert oder in der Notaufnahme behandelt [15, 40, 45, 89].

In der DB-Phase der ENVISION-Studie wurde das Auftreten von akuten Krankheitsattacken untersucht. Als primärer Endpunkt wurde dabei die Rate an Attacken untersucht, die

- zu einer Hospitalisierung
- zu einer Notfallbehandlung oder
- zu einer Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld

führte. Damit ist der primäre Endpunkt der ENVISION-Studie ein zusammengesetzter Endpunkt. Anhand dieser Kriterien sind mit insgesamt 297 Attacken mehr als dreimal so viele dieser Attacken im Kontrollarm aufgetreten als im Interventionsarm mit insgesamt 90 Attacken. Dies spiegelt sich auch in der ermittelten annualisierten Attackenrate wider: mit 12,26 Attacken pro Jahr lag die errechnete AAR im Kontrollarm signifikant höher als im Givosiran-Arm mit 3,35 Attacken pro Jahr (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,27 [0,17; 0,43]; $p = 1{,}36 \times 10^{-8}$). Insgesamt war die Wahrscheinlichkeit, während der Behandlung eine Attacke zu erleiden, die zu einer Hospitalisierung, Notfallbehandlung oder Häminverabreichung zu Hause führte, unter der Behandlung mit Givosiran beträchtlich geringer als bei Behandlung im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,58 [0,43; 0,79], $p = 1{,}81 \times 10^{-4}$).

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer entsprechenden Attacke wurde im Rahmen der DB-Studienphase unter Givosiran in der DB-Phase noch nicht erreicht, hingegen die Studienteilnehmer im Kontrollarm bereits nach 0,68 Monaten eine entsprechende Attacke erlitten. Das dabei ermittelte HR belegt diesbezüglich nicht nur einen signifikanten, sondern darüber hinaus sogar einen erheblichen Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,16; 0,51], p = 1,43 x 10^{-5}).

Tabelle 4-109: Übersicht der Einzelkomponentenergebnisse im Vergleich zum Ergebnis des zusammengesetzten Endpunktes zu den akuten Attacken

Attackenkomponenten	Anzahl Attacken[a] Givosiran-Arm (N = 48)	Anzahl Attacken[a] Kontrollarm (N = 46)	Raten-verhältnis[b] [95 %-KI]	p-Wert[c]
Einzelkomponente I: Akute Attacken, die eine Hospitalisierung bedurften	50	69	0,57 [0,28; 1,15]	0,115
Einzelkomponente II: Akute Attacken, die eine Notfallbehandlung bedurften	37	196	0,16 [0,08; 0,30]	7,45 x 10^{-9}
Einzelkomponente III: Akute Attacken, die eine Häminverabreichung zu Hause bedurften	3	32	0,02 [0,00; 2,77]	0,118
Zusammengesetzter Endpunkt: Akute Attacken, die eine Hospitalisierung, Notfallbehandlung oder Häminverabreichung zu Hause bedurften	**90**	**297**	**0,27 [0,17; 0,43]**	**1,36 x 10^{-8}**

Quelle: [3, 4]

Das Ratenverhältnis und die korrespondierenden Konfidenzintervalle wurden beim Vergleich beider Behandlungsarme unter Verwendung des negativen binomialen Regressions-Modells ermittelt. Dieses berücksichtigte die Behandlung sowie die Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und den Logarithmus der *Follow-up* Zeit als eine *offset*-Variable.

a: Bei den Attacken handelte es sich um Prüfarzt-bestätigte Attacken, die entweder eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurften.
b: Beim Ratenverhältnis wird die berechnete annualisierte Attackenrate des Givosiran-Arms mit jener des Kontrollarms verglichen. Ein Ratenverhältnis < 1 impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.
c: Der p-Wert wurde anhand des negativen binomialen Modells berechnet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis berechnet.

Die Einzelauswertung der drei Attackenkomponenten des primären Endpunktes bekräftigt diese Beobachtung klar. Zur Übersicht sind in Tabelle 4-109 die Anzahl der verschiedenen Attacken der Einzelkomponenten und des zusammengesetzten Endpunktes pro Behandlungsarm sowie die entsprechenden Ratenverhältnisse vergleichend dargestellt. Diese verdeutlichen, dass auch unabhängig von der Einzelkomponente die entsprechenden akuten Attacken immer häufiger im Kontrollarm aufgetreten sind als im Givosiran-Arm.

Folglich liegen alle Werte der Ratenverhältnisse unterhalb von 1 und verdeutlichen den Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung.

Hinsichtlich des verminderten Auftretens akuter Attacken, die einer Notfallbehandlung bedurften (Einzelkomponente II), ist der Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung von erheblichem Ausmaß (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,16 [0,08; 0,30]; $p = 7{,}45 \times 10^{-9}$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der einzelnen Attackenkomponenten wird ebenfalls konsistent anhand aller durchgeführten *Responder*- und TTE-Analysen bestätigt.

Auch verschiedene Sensitivitätsanalysen des kombinierten primären Endpunktes, bei denen

1. diskrete bzw. separate Attacken (Sensitivitätsanalyse I),
2. alle Attacken, die über ein Zeitfenster von min. 2 Tagen aufgetreten sind (Sensitivitätsanalyse II),
3. alle Prüfarzt-bestätigte Attacken inklusive jener, die im häuslichen Umfeld anderweitig als mit Hämin behandelt wurden (Sensitivitätsanalyse III),
4. potenzielle Attacken, demnach sowohl Prüfarzt-bestätigte als auch Prüfarzt-nicht bestätigte Attacken (Sensitivitätsanalyse IV),

berücksichtigt wurden, bekräftigen in vollem Umfang die Hauptanalyse des primären Endpunktes.

Bei der Sensitivitätsanalyse V, die *post-hoc* durchgeführt wurde, wurden alle Prüfarzt-bestätigten Attacken bezüglich des Auftretens von intensiven Schmerzen untersucht. Dabei waren Attacken mit intensiven Schmerzen als solche definiert, die im Median mit Schmerzen von mindestens 7 Punkten anhand der 11-Punkte-NRS des BPI-SF einhergingen. Durch die Analyse wurde ersichtlich, dass im Kontrollarm mit insgesamt 103 Schmerz-intensiven Attacken diese mehr als viermal so häufig aufgetreten sind wie im Givosiran-Arm mit lediglich 23 Schmerz-intensiven Attacken. Die annualisierte Rate der Prüfarzt-bestätigten, schmerzintensiven Attacken war mit 4,28 schmerzintensiven Attacken pro Jahr [95 %-KI: 2,71; 6,75] im Kontrollarm mehr als viermal so hoch als im Givosiran-Arm mit 0,97 schmerzintensiven Attacken pro Jahr [95 %-KI: 0,53; 1,77]. Das Ratenverhältnis zwischen den beiden Studienarmen belegt demnach nicht nur auf einen signifikanten, sondern auch einen klinisch relevanten Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung mit erheblichen Ausmaß in Bezug auf die Verringerung von akuten Attacken mit intensiven Schmerzen (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,23 [0,11; 0,48], $p < 0{,}001$).

Konsistent belegen folglich alle vergleichenden Daten zum primären Endpunkt, dabei eingeschlossen sowohl die Analysen des zusammengesetzten Endpunktes und die Einzelkomponentenauswertungen sowie die verschiedenen Sensitivitätsanalysen, dass im Vergleich zur Kontrollbehandlung durch Givosiran das Auftreten akuter Krankheitsattacken im beträchtlichen Maße vermindert wird.

Die vergleichenden Daten der DB-Studienphase werden zusätzlich durch die ersten Analysen der laufenden OLE-Phase bekräftigt (Abbildung 4-18). Aus der Auswertung der monatlichen, mittleren Attackenanzahl pro Studienteilnehmer geht hervor, dass bei den Studienteilnehmern, die bereits in der DB-Phase mit Givosiran behandelt wurden und die in der OLE-Phase weiterhin Givosiran erhalten, das Auftreten akuter Attacken sogar noch stärker reduziert werden kann. Bei den Studienteilnehmern des Kontrollarms, die in der OLE-Phase erstmalig mit Givosiran therapiert wurden, konnte die mittlere monatliche Attackenanzahl bereits nach der ersten Anwendung des Arzneimittels effektiv reduziert werden. Dabei konnte die monatliche, mittlere Attackenanzahl der Studienteilnehmer, die in der OLE-Phase erstmalig mit Givosiran therapiert werden, ähnlich stark gesenkt werden wie bei den Studienteilnehmern, die bereits zuvor Givosiran erhielten.

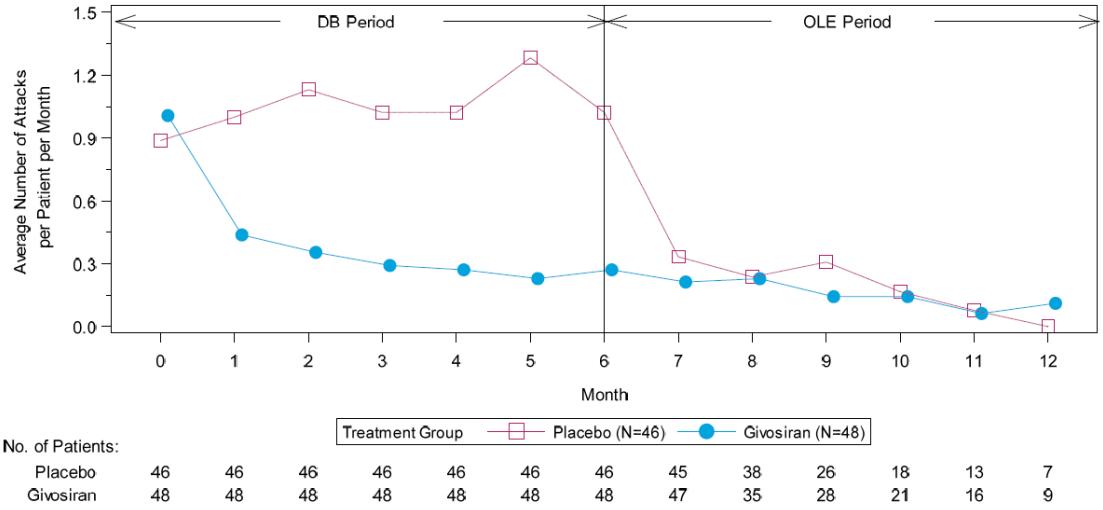

Abbildung 4-18: Veränderung der monatlichen, mittleren Attackenanzahl pro Studienteilnehmer während der DB- und der OLE-Phase der ersten 12 Monate der ENVISION-Studie.
Quelle: [3]

Das verminderte Auftreten der patientenrelevanten akuten Attacken spiegelt sich auch anhand der Verabreichungen von Hämin wider. Konform zur deutschen Fachinformation von Hämin (Handelsname Normosang) wurde dies in der ENVISION-Studie nur in der Akutsituation, also bei Auftreten akuter Attacken, verabreicht [3, 7, 76]. Folglich war in der Studie eine Verabreichung von Hämin ohne Auftreten einer akuten Attacke untersagt [3, 7, 76]. In der DB-Studienphase betrug die errechnete annualisierte Rate an Verabreichungen von Hämin 28,37 Tage pro Jahr und war damit rund viermal so hoch wie jene im Givosiran-Arm mit 7,37 Tagen pro Jahr (Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,26 [0,13; 0,52]; p > 0,001). Folglich liegt hierbei gegenüber der Kontrollbehandlung ein signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil erheblichen Ausmaßes von Givosiran vor. Der bedeutsame Vorteil von Givosiran ließ sich anhand der *Responder*-Analysen zur Anzahl an Studienteilnehmern mit min. einem Tag einer Häminverabreichung (RR [95 %-KI]: 0,59 [0,43; 0,83]; $p = 1{,}51 \times 10^{-3}$) sowie anhand der durchgeführten TTE-Analyse zur ersten Häminverabreichung (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,22; 0,66]; $p = 6{,}99 \times 10^{-4}$) eindeutig bestätigen.

Anhand der TTE-Analyse benötigten hierbei die Teilnehmer des Kontrollarms bereits nach 1,38 Monaten Hämin, wohingegen unter der Behandlung mit Givosiran die mediane Zeit bis zur ersten Häminverabreichung noch nicht erreicht wurde.

Insgesamt lässt sich bezüglich der Verabreichung von Hämin ein erheblicher Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung ableiten.

Zusammenfassend belegen alle Daten zu den akuten Attacken der ENVISION-Studie, sowohl die vergleichenden Daten der DB-Phase als auch die vorläufigen Daten der ersten 6 Monate der OLE-Phase, dass durch die Behandlung mit Givosiran akute Krankheitsattacken effektiv sowie langanhaltend reduziert werden. Da gemäß den Studienunterlagen Hämin nur zur Behandlung akuter Attacken gegeben werden durfte, bekräftigen die Ergebnisse zur Häminverabreichung ebenfalls, dass durch Givosiran das Auftreten von akuten Attacken eindeutig vermindert werden kann.

Bezüglich des **Auftretens akuter Krankheitsattacken** als Morbiditätsendpunkt, welcher durch den Endpunkt zur **Verabreichung von Hämin** gestützt wird, lässt sich insgesamt ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*** von Givosiran gegenüber der Kontrolltherapie ableiten.

Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen

Das Hauptsymptom, an dem die AHP-Patienten am häufigsten sowie am stärksten leiden, sind krankheitsbedingte Schmerzen [12, 15, 16, 38, 40, 44, 45, 80]. Diese manifestieren sich insbesondere während akuter Attacken als starke abdominale, kolikartige Schmerzen [16, 44, 45]. Dabei sind die Schmerzen oftmals derart stark, dass die Patienten selbst diese als „*qualvoll*“, „*unerträglich*“, „*wie Messerstiche*“ und „*brennend wie Feuer*“ beschreiben. Weiterhin geben die Patienten an, dass der akute Schmerz von der Intensität her der „*absolut schlimmste Schmerz in der Welt*“ sei, welcher auch mit starken Schmerzmitteln kaum zu kontrollieren und insgesamt inkompatibel mit der Bewältigung ihres Alltags sei [12]. Daraus wird zudem deutlich, dass sich die krankheitsbedingten Schmerzen nicht nur die körperliche Funktionalität der Patienten, sondern zusätzlich auch deren Alltag und damit ihre Lebensqualität beeinflussen. Allerdings beeinträchtigen nicht nur akute, sondern auch chronische Schmerzen das Leben der AHP-Patienten [15, 45]. Diese manifestieren sich als Folge von Nervenschädigungen, welche durch die akuten Attacken aufgetreten sind. Daher leiden die Patienten auch zwischen den Attacken unter chronischen Schmerzen [12, 16, 44, 45].

In der ENVISION-Studie haben die Studienteilnehmer selbst ihre Schmerzen anhand der 11-Punkte-NRS des validierten BPI-SF jeden Tag dokumentiert und bewertet [3, 76]. Somit wurden die Veränderungen der Schmerzen für jeden Studienteilnehmer über den gesamten Zeitraum der DB-Phase erfasst. Folglich wurden auch Phasen intensiver Schmerzen, die patientenindividuell insbesondere bei akuten Attacken auftreten, dokumentiert.

Die Veränderung der täglichen Schmerzen erfolgte mittels ANCOVA-basierter Auswertungen. Dabei wurden pro Studienteilnehmer gemittelte, wöchentliche *Scores* gebildet. Anhand der Studienteilnehmer-individuellen wöchentlichen *Scores* wurden wöchentlichen *Scores* aller Studienteilnehmer je Studienarm gemittelt.

Durch die Veränderung der gemittelten *Scores* zu Studienbeginn wurde je Studienarm die Veränderung der täglichen Schmerzen berechnet und zwischen den Studienarmen verglichen [3, 76, 81]. Zu Studienbeginn lag der gemittelte wöchentliche *Score* zu den täglichen Schmerzen im Givosiran-Arm bei 2,97 Punkten und im Kontrollarm bei 3,74 Punkten. Anhand der Veränderung des LS-Mittelwertes nach 6 Monaten nahmen die täglichen Schmerzen im Givosiran-Arm ab (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: -0,53 [0,19]), während die täglichen Schmerzen im Kontrollarm konstant blieben (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: -0,01 [0,20]). Die LS-Mittelwertsdifferenz beider Studienarme impliziert daher einen Vorteil der Givosiran-Behandlung, wenngleich dieser auch knapp außerhalb des Signifikanzniveaus von p =0,05 liegt (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: -0,52 [-1,07; 0,03], p = 0,063). Folglich lässt sich ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen von Givosiran bezüglich der Verbesserung der täglichen Schmerzen ableiten.

Akute AHP-Attacken mit intensiven Schmerzen treten meist unvorhersehbar sowie in unregelmäßigen Zeitabständen auf und sind somit sehr patientenindividuell. Während der Attacken kann es bei den Patienten an einzelnen Tagen zu einem Anstieg der Schmerzen kommen. Während durch die ANCOVA-basierte Auswertung der Mittelwertsveränderungen im Vergleich zur Studienbeginn die Wirksamkeit von Givosiran bzw. von der Kontrollbehandlung auf den durchschnittlichen Schmerz der gesamten Behandlungsgruppe betrachtet wurde, ist ein Schmerzanstieg bei einzelnen Studienteilnehmern (ggf. auch in Zusammenhang mit dem Auftreten von Attacken) in dieser Auswertung nicht ersichtbar. Dies zeigt sich unter anderem darin, dass der mittlere Schmerz-*Score* zur Studienbeginn bei 3,64 im Kontrollarm bzw. bei 2,93 im Givosiran-Arm lag, der maximale Schmerz-Wert bei Studienbeginn jedoch 9,0 bzw. 9,14 betrug. Das dritte Quartil des Schmerz-*Scores* lag zu Studienbeginn bei einem Schmerz-*Score* von 5,57 im Kontrollarm und bei 4,50 im Givosiran-Arm. Diese Daten zeigen, dass von den hohen Schmerz-Werten nur ein geringer Anteil an Studienteilnehmern betroffen war und sporadisch auftretende starke Schmerzen durch die Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Studienbeginn nicht ausreichend sichtbar sind. Aus diesem Grund wurde eine Analyse zu Veränderung der intensiven Schmerzen durchgeführt. Diese ergab, dass mit 1123 Tagen bei 46 Studienteilnehmern nahezu doppelt so viele Tage mit intensiven Schmerzen im Kontrollarm aufgetreten sind als im Givosiran-Arm mit 660 Tagen bei 48 Studienteilnehmern. Mit 80,4 % erlebte die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer des Kontrollarms mindestens einen Tag mit intensiven Schmerzen ≥ 7 Punkten. Verglichen hierzu war knapp die Hälfte der Studienteilnehmer unter Givosiran frei von intensiven Schmerzen (47,9 %). Der Vergleich der Anzahl an Studienteilnehmern mit mindestens einem Tag mit intensiven Schmerzen ≥ 7 Punkten belegt folglich, dass gegenüber der Kontrollbehandlung ein beträchtlicher Vorteil von Givosiran vorliegt (RR [95 %-KI]: 0,63 [0,47; 0,86]; p = 2,44 x 10^{-3}).

Der beträchtliche Vorteil der Givosiran-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung ist auch anhand der medianen Zeit bis zum Auftreten des ersten Tages mit Schmerzen ≥ 7 Punkten ersichtlich. Im Kontrollarm erlebten die Studienteilnehmer bereits nach 0,4 Monaten intensive Schmerzen ≥ 7 Punkte, unter Givosiran hingegen erst nach 3,7 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,26; 0,73], p = 1,44 x 10^{-3}).

Zusammengefasst weisen die *Responder*- und TTE-Analysen darauf hin, dass bezüglich der Verbesserung intensiver Schmerzen ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil beträchtlichen Ausmaßes von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung vorliegt.

Die Reduktion der Schmerzen, insbesondere der intensiven Schmerzen, spiegeln sich auch in den Ergebnissen anderer Endpunkte der ENVISION-Studie wider. Die binären Auswertungen zum Endpunkt Verbrauch von Analgetika ergaben, dass numerisch weniger Studienteilnehmer im Givosiran-Arm innerhalb der DB-Studienphase mit Opioiden behandelt werden mussten als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,63; 1,01]; p = 0,063). Dies wird zudem durch die Auswertung der Anteile an Tagen mit Opioid-Verbrauch deutlich: Im Givosiran-Arm wurden die Studienteilnehmer durchschnittlich an 23,1 % der Tage, im Kontrollarm hingegen durchschnittlich an 36,0 % der Tage mit Opioiden behandelt (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: -13,1 [-28,1; 1,9], p = 0,086). Insbesondere in der zweiten Hälfte der DB-Phase, also von Monat 4 bis Monat 6, benötigten weniger Studienteilnehmer im Givosiran-Arm (25/48; 52,1 %) als im Kontrollarm (36/46; 78,3 %) Opioide zur Schmerzlinderung. Während der Anteil an Studienteilnehmern mit Verbrauch von Opioiden analog zu der intensiven Schmerzen innerhalb der DB-Phase im Givosiran-Arm abnahm (von 62,5 % in den ersten drei Monaten auf 52,1 % in Monat 4 bis 6), blieb der Opioid-Verbrauch im Kontrollarm, in dem intensive Schmerzen häufiger auftraten, konstant (76,1 % in den ersten drei Monaten und 78,3 % in Monat 4 bis 6). Zusammenfassend liegt daher hinsichtlich des Verbrauchs von Analgetika ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Givosiran vor, welcher die Daten zur Verbesserung der intensiven Schmerzen bekräftigt.

Die krankheitsbedingten Schmerzen, insbesondere starke Schmerzen, beeinflussen den körperlichen Zustand der AHP-Patienten. Daher wurde in der Studie der Einfluss der Schmerzen auf körperliche Funktionalität anhand der Domäne „*Körperlicher Schmerz*“ der PCS des SF-12 von den Studienteilnehmern selbst bewertet. Die entsprechende Auswertung nach 6 Monaten ergab, dass die Studienteilnehmer im Givosiran-Arm ihre körperlichen Schmerzen als eindeutig verbessert bewerteten (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 7,98 [1,37]). Hingegen gaben die Studienteilnehmer im Kontrollarm an, dass sich ihr körperlicher Schmerz nach 6 Monaten nicht wesentlich verändert hat (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 1,02 [1,40]). Der Vorteil der Givosiran-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung bezüglich der Verbesserung der körperlichen Schmerzen ist dabei signifikant (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 6,96 [3,08; 10,84], p = <0,001). Anhand des berechneten *Hedges‘ g* ist der Vorteil von beträchtlichem Ausmaß (*Hedges‘ g* [95 %-KI]: 0,73 [0,31; 1,15]). Zusammenfassend liegt für Givosiran in Bezug auf die Verbesserung der körperlichen Schmerzen ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Folglich belegen die vergleichenden Daten der ENVISION-Studie, dass durch die Behandlung mit Givosiran die krankheitsbedingten (starken) Schmerzen effektiv verbessert werden können. Die Verbesserung der krankheitsbedingten Schmerzen konnte endpunktübergreifend zudem anhand des *Verbrauches von Analgetika*, insbesondere anhand des *Opioidverbrauches* und auch anhand der Komponente „*Körperlicher Schmerz*" des validierten *SF-12* als Messinstrument der Patienten-berichteten Lebensqualität belegt werden.

Bezüglich des Morbiditätsendpunktes **Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen, insbesondere intensiver Schmerzen,** lässt sich ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*** von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung ableiten.

Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung und Übelkeit

Analog zu den krankheitsbedingten Schmerzen wurde auch die Veränderung der krankheitsbedingten Symptome Erschöpfung und Übelkeit untersucht. Die Analyseverfahren entsprachen hierbei ebenfalls den zuvor beschrieben Auswertungsverfahren der Schmerzen.

Die Mittelwerts-basierte Auswertung der täglichen Erschöpfung ergab, dass anhand der LS-Mittelwertsdifferenz beider Studienarme ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber jener des Kontrollarms nach 6 Monaten vorlag (LS-Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: -0,31 [-0,86; 0,24]; p = 0,259). Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant. *Post-hoc* wurde zudem die Veränderung der intensiven Erschöpfung, definiert als Tage mit medianer Erschöpfung ≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte NRS des validierten BFI-SF, untersucht. Die Analyse ergab, dass nahezu ähnlich viele Tage mit intensiver Erschöpfung in beiden Studienarmen aufgetreten sind (Givosiran: 1264 Tage bei 48 Studienteilnehmern; Kontrollarm: 1342 Tage bei 46 Studienteilnehmern), obgleich ein numerischer Vorteil für Givosiran vorliegt. Dieser numerische, jedoch nicht signifikante Vorteil von Givosiran bestätigt sich zudem anhand der durchgeführten *Responder*-Analysen und der TTE-Analyse zum Auftreten des ersten Tages mit intensiver Erschöpfung (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4). Folglich lässt sich hinsichtlich der Verbesserung der krankheitsbedingten Erschöpfung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Givosiran ableiten.

Die Mittelwerts-basierte Auswertung der täglichen Übelkeit zeigte anhand der LS-Mittelwertsdifferenz beider Studienarme einen numerischen Nachteil von Givosiran gegenüber dem Kontrollarm an (LS-Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 0,21 [-0,20; 0,62]; p = 0,259). Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Wie bereits bei den krankheitsbedingten Symptomen Schmerz und Erschöpfung wurde auch die Veränderung der intensiven Übelkeit, definiert als Tage mit medianer Übelkeit ≥ 7 Punkte anhand der 11-Punkte NRS, *post-hoc* ermittelt. Die Analyse zeigte, dass eindeutig weniger Tage mit intensiver Übelkeit im Givosiran-Arm (200 Tage bei 48 Studienteilnehmern) als im Kontrollarm (320 Tage bei 46 Studienteilnehmern) auftraten. Somit liegt bezüglich der Veränderung der intensiven Übelkeit ein numerischer Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung vor. Dieser numerische Vorteil von Givosiran ist anhand der durchgeführten *Responder*-Analysen und der TTE-Analyse zum Auftreten des ersten Tages mit intensiver Übelkeit jedoch nicht statistisch signifikant (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5).

Folglich liegt für Givosiran bezüglich der Verbesserung der krankheitsbedingten Übelkeit ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Bezüglich der Morbiditätsendpunkte **Veränderung der krankheitsbedingten Erschöpfung und Übelkeit** lässt sich zusammenfassend ein ***Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*** von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung ableiten.

Veränderung des allgemeinen sowie des körperlichen Zustandes

Die krankheitsbedingten Symptome beeinträchtigen massiv den allgemeinen sowie den körperlichen Zustand der Patienten mit AHP [49, 50, 69]. In der ENVISION-Studie wurde der Einfluss der Behandlung auf den Zustand der Studienteilnehmer anhand verschiedener *Patient Reported Outcomes* (PRO)-Instrumente selbst beurteilt. Zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes bzw. der Symptomatik wurde die EQ-5D VAS und zur Bewertung der körperlichen Funktionalität die PCS des SF-12 verwendet. Die Verwendung mehrerer PRO-Instrumente sollte dabei sicherstellen, dass die Morbiditätsparameter, die den allgemeinen Zustand der Patienten beeinflussen, vollumfänglich untersucht werden.

In der Studie haben die Studienteilnehmer selbst den Einfluss der Krankheitssymptomatik auf ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS bewertet. Im Vergleich zu den Studienteilnehmern im Kontrollarm, bei denen der allgemeine Zustand nach 6 Monaten unverändert war (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: -0,3 [2,7]), empfanden die Studienteilnehmer im Givosiran-Arm diesen als klar verbessert (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 5,0 [2,6]). Die Veränderung des Wertes um 5 Punkte entspricht dabei einer klinisch relevanten Verbesserung, wie sie für andere chronische Erkrankungen, wie beispielsweise rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn oder chronische obstruktive Lungenerkrankung, beschrieben ist [90-92]. Da jedoch anhand der Mittelwertsdifferenzen kein signifikanter Unterschied ausgemacht wurde, ist der Vorteil von Givosiran bezüglich der Verbesserung des allgemeinen Zustandes anhand der EQ-5D VAS-Daten insgesamt nicht quantifizierbar.

Die körperliche Funktionalität wurde anhand der PCS des SF-12, einem Lebensqualitätsfragebogen, bewertet. Die Gesamtauswertung der PCS ergab, dass die Studienteilnehmer im Givosiran-Arm ihre körperliche Funktionalität nach 6 Monaten Behandlung signifikant besser bewerteten als jene des Kontrollarms (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 3,96 [0,41; 6,96], p = 0,028). Die LS-Mittelwertsveränderung (SEM) von 5,15 Punkten (1,16) der Studienteilnehmer des Givosiran-Arms bei Monat 6 im Vergleich zu Studienbeginn entspricht dabei einer klinisch relevanten Verbesserung, wie sie für andere chronische Erkrankungen, u. a. bei rheumatoider Arthritis oder chronischen Schmerzen, beschrieben ist [93-95]. Hierbei werden Veränderungen von 2 bis 5 Punkten als klinisch relevante Veränderungen betrachtet. Neben der Auswertung der gesamten PCS wurden auch Auswertungen der Einzeldomänen durchgeführt. Diese bekräftigten das Gesamtergebnis der PCS, da konsistent alle Mittelwertsdifferenzen im positiven Wertebereich lagen und somit einen Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung implizieren.

Wie zuvor angemerkt, implizierten die Ergebnisse der Domäne „*körperlicher Schmerz*“ einen signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil beträchtlichen Ausmaßes von Givosiran nach 6 Monaten. Zudem konnte nach 6 Monaten auch bezüglich der Einzeldomäne „*physisch-bedingte Rollenfunktion*“ ein signifikanter Behandlungsvorteil von Givosiran identifiziert werden (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 4,47 [1,34; 7,61], p = 0,006). Insgesamt ist der signifikante Vorteil von Givosiran bezüglich der Verbesserung der körperlichen Funktionalität nicht eindeutig quantifizierbar, aber anhand der Einzelkomponente „*Körperlicher Schmerz*“ lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Bezüglich der **Veränderung des allgemeinen Zustandes und der Veränderung der körperlichen Funktionalität** lässt sich zusammenfassend ein ***Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*** von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung ableiten, wenngleich Symptome wie körperlicher Schmerz in beträchtlichem Maße durch Givosiran verbessert werden können.

Veränderung der Lebensqualität der AHP-Patienten

Der globale sowie der mentale Zustand der AHP-Patienten werden maßgeblich durch die krankheitsbedingte Symptomatik und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen beeinflusst. Hinzu kommt, dass aufgrund des Fehlens kausal wirkender Therapien, welche dem Auftreten akuter Attacken entgegenwirken, die AHP-Patienten oft unzufrieden mit ihrer Behandlungssituation sind. Diese Aspekte führen letztlich dazu, dass die AHP-Patienten starke Einschränkungen aufgrund ihrer Erkrankung in ihrer Lebensqualität erleben. Um die verschiedenen Aspekte, welche die Lebensqualität der APH-Patienten beeinflussen, optimal abzudecken, wurden in der ENVISION-Studie verschiedenste PRO-Instrumente verwendet. Anhand der MCS und ihrer Einzeldomänen haben die Patienten ihre mentale Funktionalität bewertet. Mittels des PGIC konnten die Studienteilnehmer selbst bewerten, wie sich ihr globaler Zustand durch die Behandlung verändert hat. Zudem haben die Studienteilnehmer anhand verschiedenster Fragen des PPEQ zu ihren krankheitsbedingten Einschränkungen und zu ihrer Erfahrung mit der Behandlung der AHP die krankheitsspezifischen Einschränkungen ihrer Lebensqualität bewertet.

Anhand der Ergebnisse der MCS des SF-12 zur mentalen Funktionalität hat sich diese nach 6 Monaten bei den Studienteilnehmern des Givosiran-Arms stärker verbessert (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 3,22 [1,32]) als bei jenen des Kontrollarms (Veränderung des LS-Mittelwertes im Vergleich zu Studienbeginn [SEM]: 0,89 [1,36]). Beim Vergleich der MCS-Ergebnisse beider Studienarme war der Vorteil der Givosiran-Behandlung jedoch nicht signifikant (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 2,43 [-1,31; 6,17], p = 0,200). Bei der Auswertung der MCS-Einzeldomänen konnte jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bezüglich der Verbesserung der „*sozialen Funktionalität“* ausgemacht werden (LS-Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]: 5,25 [1,73; 8,76], p = 0,004). Anhand des berechneten *Hedges' g* handelt es sich hierbei um einen klinisch relevanten Vorteil der Givosiran-Behandlung (*Hedges' g* [95 %-KI]: 0,62 [0,20; 1,03]).

Insgesamt ist der Vorteil von Givosiran bezüglich der Verbesserung der mentalen Funktionalität nicht eindeutig quantifizierbar, aber die soziale Funktionalität wurde, im Gegensatz zur Kontrollbehandlung, durch Givosiran signifikant sowie klinisch relevant verbessert.

Die behandlungsbedingte Veränderung des globalen Zustands wurde anhand des PGIC von den Studienteilnehmern selbst bewertet. Eine Verbesserung des globalen Zustandes jeglicher Art (sowohl sehr starke, starke als auch eine geringfügige Verbesserung) wurde mit 68,8 % von mehr als doppelt so vielen Studienteilnehmern im Givosiran-Arm als von jenen im Kontrollarm mit 30,4 % angegeben. Dieser Vorteil der Givosiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie war sowohl signifikant als auch in erheblichem Maße klinisch relevant (RR [95 -KI]: 2,31 [1,42; 3,76]; $p = 2,06 \times 10^{-4}$). Auch die Analyse, bei der nur Studienteilnehmer mit deutlicher Verbesserung (definiert als sehr starke oder starke Verbesserung) untersucht wurden, bestätigt den gegenüber der Kontrollbehandlung erheblichen Vorteil von Givosiran (RR [95 -KI]: 3,15 [1,40; 7,08]; $p = 1,47 \times 10^{-3}$). Folglich liegt für Givosiran in Bezug auf die Verbesserung des globalen Zustandes ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrollbehandlung vor.

Anhand der Fragen des PPEQ zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität haben die Studienteilnehmer ihre körperlichen und sozialen Einschränkungen sowie ihre Zufriedenheit mit der Behandlungssituation bewertet. Konsistent liegt bezüglich aller Aspekte, die anhand der acht Fragen des PPEQ untersucht wurden, ein signifikanter Behandlungsvorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung vor. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der MCS-Einzeldomäne „*Soziale Funktionalität*“ belegen auch die PPEQ-Auswertungen der Frage 2 zur „*Teilnahme an sozialen Aktivitäten*“ diesbezüglich einen beträchtlichen Vorteil von Givosiran (RR [95 %-KI]: 4,33 [1,16; 16,15]; $p = 1,09 \times 10^{-2}$). Einen im Vergleich zur Kontrollbehandlung ebenfalls beträchtlichen Vorteil von Givosiran ist anhand der Auswertungen der Frage 5 zur „*Fähigkeit zu moderater körperlicher Aktivität*“ abzuleiten (RR [95 %-KI]: 6,12 [1,33; 28,29]; $p = 5,85 \times 10^{-3}$). Damit bekräftigen die Ergebnisse des PPEQ zudem jene der PCS des SF-12 bezüglich der Verbesserung der körperlichen Funktionalität durch Givosiran.

Erhebliche Vorteile von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung zeigen sich bezüglich der Verbesserung der „*Ausübung von Haushaltsaktivitäten*“ (Frage 4) (RR [95 %-KI]: 6,7 [1,49; 30,16]; $p = 2,98 \times 10^{-3}$), „*Zufriedenheit mit der derzeitigen Porphyriebehandlung*“ (Frage 6) (RR [95 %-KI]: 8,10 [2,64; 24,90]; $p = 1,12 \times 10^{-6}$ und „*Allgemeinen Zufriedenheit mit der Porphyriebehandlung*“ (Frage 7) (RR [95 %-KI]: 5,10 [2,12; 12,30]; $p = 1,09 \times 10^{-5}$). Besonders zu betonen sind die Ergebnisse zur Frage 8 bezüglich der „*Rückführung zum normalen Leben durch die Behandlung*“. Verglichen zum Kontrollarm gaben mit etwa einem Drittel (31 %) erheblich mehr der Studienteilnehmer des Givosiran-Arms als im Kontrollarm (4 %) an, dass aus ihrer Perspektive die Behandlung ihnen „*immer*“ eine normale Lebensführung ermöglicht (RR [95 %-KI]: 7,75 [1,74; 34,60]; $p = 7,28 \times 10^{-4}$).

Dies ist insbesondere relevant, da beinah die Hälfte der Studienteilnehmer unter der Kontrollbehandlung (44 %) angab, dass ihnen „*niemals*“ ein normales Leben möglich ist, unter der Behandlung mit Givosiran dieses Gefühl jedoch kaum vorherrschte (8 %). Insgesamt ist der Vorteil von Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung in Bezug auf die Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität eindeutig beträchtlich.

Bezüglich der Lebensqualitätsendpunkte **Veränderung der mentalen Funktionalität und des globalen Zustandes** sowie der **Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität** lässt sich zusammenfassend ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*** von Givosiran ableiten.

Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Bei Givosiran zur Behandlung der AHP handelt es sich um einen siRNA-basierten Wirkstoff, welcher subkutan verabreicht wird und durch seinen innovativen Mechanismus kausal wirkt. Dabei wird spezifisch die hepatische Häm-Synthese herunterreguliert und damit die Bildung toxischer Intermediate wie ALA und PBG reduziert. Durch die Struktur von Givosiran wird sichergestellt, dass der Wirkstoff gezielt und effizient in die Leberzellen aufgenommen wird und somit spezifisch am Ursprungsort der Erkrankung die Wirkung entfaltet. Aufgrund dieser Spezifität ist davon auszugehen, dass *Off-Target*-Effekte, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen der Therapie führen können, bei der kausalen Behandlung mit Givosiran überwiegend ausbleiben. Dies wird beim Betrachten des Nebenwirkungsprofils von Givosiran, das in der ENVISION-Studie anhand des Auftretens von UE im Vergleich zum Kontrollarm untersucht wurde, deutlich. In der ENVISION-Studie erfolgte die Untersuchung und Analyse der UE anhand der vorgegebenen Systematik nach MedDRA auf *SOC*- und *PT*-Ebene, um somit eine hinreichend objektive Beurteilung der Nebenwirkungen zu gewährleisten.

Hinsichtlich der Gesamtraten an Studienteilnehmern mit UE jeglichen Grades, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, zeigte sich zwischen dem Givosiran-Arm und dem Kontrollarm (89,6 % vs. 80,4 %) kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,12 [0,93; 1,36]; p = 0,192). Bei der Auswertung der UE jeglichen Grades auf *SOC*- und *PT*-Ebene wurde ein statistisch signifikanter Nachteil von Givosiran bezüglich des *PT Übelkeit* identifiziert (RR [95 %-KI]: 2,62 [1,03; 6,65]; p = 0,033). Es wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede innerhalb der insgesamt über 40 Auswertungen auf *SOC*- und *PT*-Ebene der UE jeglichen Grades identifiziert.

Auch bezüglich der Schweregrade der UE konnten für die Gesamtraten an Studienteilnehmern mit milden UE (RR [95 %-KI]: 1,16 [0,94; 1,42]; p = 0,145), moderaten UE (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,59; 3,94]; p = 0,0,507) und schweren UE (RR [95 %-KI]: 1,41 [0,51; 3,94]; p = 0,507) sowie mit SUE (RR [95 %-KI]: 2,23 [0,79; 6,29]; p = 0,115) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ausgemacht werden. Dies gilt ebenfalls für die entsprechenden Analysen auf *SOC*- und *PT*-Ebene.

Bezüglich der Gesamtrate an Studienteilnehmern, die aufgrund von UE die Studienmedikation abbrachen, konnte zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden, da nur ein Studienteilnehmer die Behandlung vorzeitig abbrach. Dieser Studienteilnehmer befand sich im Givosiran-Arm und brach die Studie Protokoll-konform nach der dritten monatlichen Studiendosis aufgrund von einer über 8-fachen Erhöhung des ALT-Spiegels ab [3, 76]. Der Studienteilnehmer hat dennoch die DB-Studienphase und die Studienvisite an Monat 6 abgeschlossen, weshalb in der DB-Phase kein Studienteilnehmer die Studie aufgrund von UE abgebrochen hat. Zudem wurden während der DB-Studienphase in keinem Studienarm Todesfälle berichtet.

In der Gesamtschau zeigte sich somit lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bei der Detailauswertung der UE jeglichen Grades in Bezug auf den *PT Übelkeit*. Hierbei handelt es sich um eine Nebenwirkung von mildem bis maximal moderatem Ausmaße, da keine signifikanten Unterschiede zu Übelkeit bezüglich schwerer UE oder SUE identifiziert wurden. Dies wird auch durch die Ergebnisse des Morbiditätsendpunktes *Veränderung der krankheitsbedingten Übelkeit* unterstützt – in Bezug auf die Veränderung der täglichen Übelkeit konnte ein numerischer, jedoch kein statistisch signifikanter Nachteil der von Givosiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm festgestellt werden. Die Auswertung der Ereignisse mit intensiver bzw. starker Übelkeit ergab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt handelt es sich abschließend bei der im Givosiran-Arm aufgetretenen Übelkeit um ein UE mit maximal moderater Ausprägung, das vorhersehbar und insgesamt gut behandelbar ist.

Obwohl das Auftreten von UE sowohl in Abhängigkeit der Schwere der UE als auch jeweils auf SOC- und PT-Ebene ausgewertet wurde, konnten bis auf Übelkeit keine weiteren UE identifiziert werden, für die ein statistisch signifikanter Nachteil von Givosiran im Vergleich zur Placebo-basierten Kontrollbehandlung vorliegt. Der Vergleich zur Placebo-basierten Kontrollbehandlung zeigt, dass es sich bei Givosiran insgesamt um eine nebenwirkungsarme Behandlung handelt.

Zusammenfassend konnte bezüglich der Nutzendimension Nebenwirkungen in Bezug auf das **Auftreten unerwünschter Ereignisse** im Vergleich zur Placebo-basierten Kontrolltherapie ***kein Hinweis auf einen Schaden zu Ungunsten einer Behandlung mit Givosiran*** festgestellt werden.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Givosiran

Die AHP ist eine genetisch bedingte, sehr seltene Erkrankung, die mit schwerwiegenden Symptomen einhergeht und potenziell lebensbedrohlich ist. Die schwerwiegenden Symptome der Erkrankung, besonders die krankheitsbedingten Schmerzen, äußern sich in besonders intensiver Form während akuter Attacken, manifestieren sich aber auch als chronische Beschwerden. Da die Patienten stark unter ihren akuten sowie chronischen Symptomen leiden, sind ihr allgemeiner Gesundheitszustand sowie ihr körperlicher und mentaler Zustand stark beeinträchtigt. Dies wiederum beeinflusst die Lebensqualität der AHP-Patienten: durch ihre symptombedingten Einschränkungen erleben sie Einschnitte in ihrem sozialen Leben und haben massive Probleme bei der Bewältigung ihres Alltags. Um die Situation der AHP-Patienten zu verbessern, werden medikamentöse kausale Behandlungsoptionen benötigt, welche der Ursache der Erkrankung, der gestörten Häm-Synthese in der Leber, effektiv entgegenwirken. Diese fehlen jedoch aktuell, weshalb die AHP-Patienten lediglich symptomorientiert, beispielsweise bezüglich ihrer Attacken oder hinsichtlich ihrer chronischen Schmerzen, behandelt werden. Daher besteht ein hoher Bedarf an Therapien zur ursächlichen Behandlung der AHP, um

- dem Auftreten der krankheitsbedingten Attacken
- der Manifestation krankheitsbedingten Symptome,
  insbesondere starker akute Schmerzen,
- der Beeinträchtigung des allgemeinen sowie körperlichen Zustandes und
- den krankheitsbedingten Einschnitten in der Lebensqualität,
  insbesondere der Einbußen im Alltag und im Sozialleben,

effektiv entgegen zu wirken, damit den Patienten trotz der Erkrankung ein möglichst normales Leben ermöglicht werden kann. Gleichzeitig ist es notwendig, dass entsprechende Therapien möglichst nebenwirkungsarm sind, damit die AHP-Patienten zu ihren bestehenden symptombedingten Beschwerden nicht noch stärker belastet werden.

Der klare Vorteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Kontrollbehandlung konnte in der vorliegenden Studie konsistent sowohl anhand symptombezogener Morbiditätsendpunkte als auch anhand von Endpunkten der Nutzendimension Lebensqualität nachgewiesen werden. Dabei konnte insbesondere belegt werden, dass durch die Behandlung mit Givosiran die Rate an akuten Attacken in beträchtlichem Umfang reduziert werden kann. Einhergehend hiermit konnte eine beträchtliche Verbesserung krankheitsbedingter Schmerzen, insbesondere intensiver Schmerzen, nachgewiesen werden. Dies führte nachweislich zum einen dazu, dass im Gegensatz zum Kontrollarm die Studienteilnehmer des Givosiran-Arms ihren globalen Zustand sowie ihre körperliche Funktionalität als eindeutig verbessert eingestuft haben. Zum anderen haben die Studienteilnehmer unter Givosiran-Behandlung ihre Lebensqualität, insbesondere ihre alltäglichen und sozialen Aktivitäten, als eindeutig verbessert im Vergleich zum Studienbeginn bewertet. Daher waren die mit Givosiran therapierten Studienteilnehmer insgesamt mit ihrer Behandlungssituation deutlich zufriedener und hatten folglich stärker den Eindruck, dass sie durch die Behandlung wieder ein normales Leben führen können.

Diesen eindeutigen sowie konsistenten Vorteilen diverser Morbiditäts- und Lebensqualitätsaspekte ließ sich hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen kein klarer Nachteil der Behandlung mit Givosiran gegenüber der Placebo-basierten Kontrollbehandlung identifizieren.

Die vorläufigen OLE-Daten unterstützen die Schlussfolgerungen zur hohen Effektivität bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungsprofil von Givosiran.

Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet in Kombination mit einem positiven Nebenwirkungsprofil lässt sich anhand der vergleichenden Daten der ENVISION-Studie bezüglich der ***Behandlung von AHP-Patienten***, insbesondere bei Berücksichtigung der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie der aktuellen Limitation therapeutischer Behandlungsoptionen, ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Givosiran*** ableiten.

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 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) AHP-Patienten	beträchtlich

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[17], Molenberghs 2010[18]). 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.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) 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[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Alnylam Netherlands BV. Fachinformation Givlaari® 189 mg/ml Injektionslösung. 2020.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2019.

3. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report 1- Primary Analysis for ALN-AS1-003 (Givosiran) - ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias. 2019.

4. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Nachberechnungen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der ENVISION-Studie im Rahmen der Dossiererstellung zur Nutzenbewertung von Givosiran. 2020.

5. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic doule-stranded siRNA oligonucleotide directed against delta-aminoevulinic acid synthase 1 mRNA, covalently linked to a ligand containing three N-acetylgalactosamine residues for the treatment of acute hepatic prophyria (EU/3/16/1731). 22. September 2016.

6. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP position on review of criteria for orpahn designation - Givlaari (Givosiran) - Treatment of acute hepatic porphyria (EU/3/16/1731). 2020.

7. Orphan Europe. Fachinformation Normosang 25 mg/ml. 2015.

8. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-211: Givosiran. 2019.

9. 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):451-5.

10. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Journal of clinical epidemiology. 2010;63(8):e1-37.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017 2017. Available from: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

12. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. Patient. 2018;11(5):527-37.

13. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377(9):862-72.

14. Müller-Marbach AMS, M., Häussinger D. Porphyrien. Gastroentrerologie up2date2007. p. 215-39.

15. Neeleman RA, Wagenmakers M, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. J Inherit Metab Dis. 2018;41(5):809-17.

16. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stolzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. Hepatology. 2019.

17. Orphanet Emergency. Akute hepatische Prophyrie 2014 [cited 2019 26. Februar 2019]. Available from: https://www.orpha.net/data/patho/DE/Emergency_Akute-hepatische-Porphyrie-dePro12578.pdf.

18. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Appl Clin Genet. 2015;8:201-14.

19. Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, Bramhall SR, Badminton MN, Newsome PN, et al. Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis. Liver Transpl. 2012;18(2):195-200.

20. Stein PE, Badminton MN, Barth JH, Rees DC, Sarkany R, Stewart MF, et al. Acute intermittent porphyria: fatal complications of treatment. Clin Med (Lond). 2012;12(3):293-4.

21. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF, British, et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Ann Clin Biochem. 2013;50(Pt 3):217-23.

22. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJufVS). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 28.10.2010.

23. Müller-Marbach AM, Schwarz M, Häussinger D. Porphyrien. Gastroentrerologie up2date2007. p. 215-39.

24. Petrides PE. Die akute intermittierende Porphyrie. J Clin Transl Hepatol. 1997;50(1):A3407-A12.

25. Poblete Gutierrez P, Wiederholt T, Bolsen K, Gardlo K, Schnabel C, Steinau G, et al. Diagnostik und Therapie der Porphyrien - Eine interdisziplinäre Herausforderung. Deutsches Ärzteblatt; 2004.

26. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. Hepatology. 2017;66(4):1314-22.

27. European Porphyria Network. Akute Prophyrien 2019 [cited 2019 26. Februar 2019]. Available from: http://porphyria.eu/de/content/akute-porphyrien.

28. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. J Intern Med. 2018;284(1):78-91.

29. Yarra P, Faust D, Bennett M, Rudnick S, Bonkovsky HL. Benefits of prophylactic heme therapy in severe acute intermittent porphyria. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2019;19:100450.

30. Oldenmenger WH, de Raaf PJ, de Klerk C, van der Rijt CC. Cut points on 0-10 numeric rating scales for symptoms included in the Edmonton Symptom Assessment Scale in cancer patients: a systematic review. J Pain Symptom Manage. 2013;45(6):1083-93.

31. Jensen MP, Tome-Pires C, de la Vega R, Galan S, Sole E, Miro J. What Determines Whether a Pain is Rated as Mild, Moderate, or Severe? The Importance of Pain Beliefs and Pain Interference. Clin J Pain. 2017;33(5):414-21.

32. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain. 1995;61(2):277-84.

33. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ixazomib 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1784/2017-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_Aktualisierung_D-272.pdf.

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2013. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalumid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2013. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28_A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2018.

Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abirateronacetat-D-337.pdf.

37. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Penz C, Strzok S, Wei A, et al. A qualitative analysis of disease burden in patients with acute intermittent porphyria and recurrent attacks. Value Health. 2017;20(5)(A226).

38. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. Gastroenterology. 2019;157(2):365-81 e4.

39. Findley H, Philips A, Cole D, Nair A. Porphyrias: implications for anaesthesia, critical car, and pain medication. Education in Anaestesia, Critical Care & Pain. 2012;12(3):128-33.

40. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. Mol Genet Metab. 2016;119(3):278-83.

41. Minnock P, Kirwan J, Bresnihan B. Fatigue is a reliable, sensitive and unique outcome measure in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2009;48(12):1533-6.

42. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschussess über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf.

43. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. Hepatol Commun. 2019;3(2):193-206.

44. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. Am J Med. 2014;127(12):1233-41.

45. Bronisch O, Stauch T, Haverkamp T, Beykirch MK, Petrides PE. Acute porphyrias: a German monocentric study of the biochemical, molecular genetic, and clinical data of 62 families. Ann Hematol. 2019;98(12):2683-91.

46. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Annals of internal medicine. 2005;142(6):439-50.

47. Petrides P. Die akuten Porphyrien. Falk Gastro-Kolleg; 2010.

48. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005;6(2):124-30.

49. Millward LM, Kelly P, Deacon A, Senior V, Peters TJ. Self-rated psychosocial consequences and quality of life in the acute porphyrias. J Inherit Metab Dis. 2001;24(7):733-47.

50. Jiménez-Monreal AM, Murcia MA, Gómez-Murcia V, Bibiloni MDM, Pons A, Tur JA, et al. Anthropometric and Quality-of-Life Parameters in Acute Intermittent Porphyria Patients. Medicine. 2015;94(30):e1023-e.

51. Gemeinsamer B. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Patisiran 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf.

52. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Pitolisant 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf.

53. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1266/Nutzenbewertung_Lumacaftor_Ivacaftor-G-BA.pdf.

54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib – (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1904/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-282.pdf.

55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.

56. Bissell DM, Lai JC, Meister RK, Blanc PD. Role of delta-aminolevulinic acid in the symptoms of acute porphyria. Am J Med. 2015;128(3):313-7.

57. Lang A, Heckl C, Vogeser M, Stauch T, Homann C, Hennig G, et al. Rapid spectrophotometric quantification of urinary porphyrins and porphobilinogen as screening tool for attacks of acute porphyria. J Biomed Opt. 2018;23(5):1-12.

58. Zhang J, Yasuda M, Desnick RJ, Balwani M, Bishop D, Yu C. A LC-MS/MS method for the specific, sensitive, and simultaneous quantification of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011;879(24):2389-96.

59. Woolf J, Marsden JT, Degg T, Whatley S, Reed P, Brazil N, et al. Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria. Ann Clin Biochem. 2017;54(2):188-98.

60. Edel Y, Mamet R. Porphyria: What Is It and Who Should Be Evaluated? Rambam Maimonides Med J. 2018;9(2).

61. Yasuda M, Erwin AL, Liu LU, Balwani M, Chen B, Kadirvel S, et al. Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria: Biochemical and Pathologic Studies of the Explanted Liver. Mol Med. 2015;21:487-95.

62. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care. 1996;34(3):220-33.

63. Cella D, Riley W, Stone A, Rothrock N, Reeve B, Yount S, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. J Clin Epidemiol. 2010;63(11):1179-94.

64. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol. 1998;51(11):1171-8.

65. Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S383-412.

66. Singh A, Gnanalingham K, Casey A, Crockard A. Quality of life assessment using the Short Form-12 (SF-12) questionnaire in patients with cervical spondylotic myelopathy: comparison with SF-36. Spine (Phila Pa 1976). 2006;31(6):639-43.

67. Patel AR, Lester RT, Marra CA, van der Kop ML, Ritvo P, Engel L, et al. The validity of the SF-12 and SF-6D instruments in people living with HIV/AIDS in Kenya. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):143.

68. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2970/2019_05_16_Amendment-GBA_Tezacaftor-Ivacaftor_D408.pdf.

69. Yang J, Zhu T, Zhao Y, Yu X, Zhu H, Jiang Y, et al. Acute Intermittent Porphyria in the North of China: The Acute Attack Effect on Quality of Life and Psychological Condition. Biomed Res Int. 2018;2018:3216802.

70. Yang Y-L, Chang W-T, Shih Y-W. Gene therapy using RNAi. Gene Therapy-Developments and Future Perspectives: IntechOpen; 2011.

71. Millward LM, Kelly P, King A, Peters TJ. Anxiety and depression in the acute porphyrias. J Inherit Metab Dis. 2005;28(6):1099-107.

72. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Patient Symptom and Experience Report - Giosiran (ALN-AS1) 2019.

73. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschussess über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Opicapon 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf.

74. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Nintedanib 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-813/2015-06-15-D-156_Nintedanib_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.

75. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Vestronidase alfa 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2648/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Vestronidase-alfa_D-392.pdf.

76. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol ALN-AS1-003 - ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphrias. *Version 5.* 2019.

77. ClinicalTrials.gov. ENVISION (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03338816): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria (AHP) 2020 [updated 27.02.2020].

78. EU Clinical Trials Register. ENVISION (EudraCT Number: 2017-002432-17) - A Phase 3Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyria 2020 [27.02.2020].

79. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. ENVISION (NCT03338816) - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria 2020 [27.02.2020].

80. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. J Clin Transl Hepatol. 2015;3(1):17-26.

81. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan - ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study with Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias. *Version 3.* 2018.

82. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018.

83. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. Lancet (London, England). 2010;375(9718):924-37.

84. Stölzel U, Stauch T, Doss MO. Porphyrien. Falk Gastro-Kolleg; 2015.

85. Naik H, Overbey JR, Montgomery GH, Winkel G, Balwani M, Anderson KE, et al. Evaluating the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System scales in acute intermittent porphyria. Genet Med. 2019.

86. Indika NLR, Kesavan T, Dilanthi HW, Jayasena K, Chandrasiri N, Jayasinghe IN, et al. Many pitfalls in diagnosis of acute intermittent porphyria: a case report. BMC Res Notes. 2018;11(1):552.

87. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E, Gruppo Italiano P. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. Eur J Intern Med. 2014;25(6):497-505.

88. Nabin A, Thapa LJ, Paudel R, Rana PV. Acute intermittent porphyria with SIADH and fluctuating dysautonomia. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2012;10(38):96-9.

89. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inherit Metab Dis. 2013;36(5):849-57.

90. Coteur G, Feagan B, Keininger DL, Kosinski M. Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(9):1032-41.

91. Dritsaki M, Petrou S, Williams M, Lamb SE. An empirical evaluation of the SF-12, SF-6D, EQ-5D and Michigan Hand Outcome Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis of the hand. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):20.

92. Zanini A, Aiello M, Adamo D, Casale S, Cherubino F, Della Patrona S, et al. Estimation of minimal clinically important difference in EQ-5D visual analog scale score after pulmonary rehabilitation in subjects with COPD. Respir Care. 2015;60(1):88-95.

93. Clement ND, MacDonald D, Simpson AH. The minimal clinically important difference in the Oxford knee score and Short Form 12 score after total knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014;22(8):1933-9.

94. Diaz-Arribas MJ, Fernandez-Serrano M, Royuela A, Kovacs FM, Gallego-Izquierdo T, Ramos-Sanchez M, et al. Minimal Clinically Important Difference in Quality of Life for Patients With Low Back Pain. Spine (Phila Pa 1976). 2017;42(24):1908-16.

95. Parker SL, Adogwa O, Mendenhall SK, Shau DN, Anderson WN, Cheng JS, et al. Determination of minimum clinically important difference (MCID) in pain, disability, and quality of life after revision fusion for symptomatic pseudoarthrosis. Spine J. 2012;12(12):1122-8.

96. Lefebvre C ME, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2011.

97. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of Top-Performing Search Strategies for Detecting Clinically Sound Treatment Studies and Systematic Reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**#**
1	Meglitinide/	1
2	Nateglinide/	2
3	Repaglinide/	3
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	4
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	5
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	6
7	or/1-6	7
8	Diabetes mellitus/	8
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	9

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.02.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Givosiran.mp.	10
2	Givlaari.mp.	0
3	(ALN-AS1 or ALNAS1).mp.	7
4	1 or 2 or 3	12
5	remove duplicates from 4	**5**

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.02.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane [96]	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [97]	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Givosiran.mp.	7
2	Givlaari.mp.	1
3	(ALN-AS1 or ALNAS1).mp.	3
4	1 or 2 or 3	8
5	randomized controlled trial.pt.	500532
6	controlled clinical trial.pt.	93549
7	randomized.ab.	469775
8	placebo.ab.	205002
9	clinical trials as topic.sh.	190184
10	randomly.ab.	327299
11	trial.ti.	213105
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1268941
13	exp animals/ not humans.sh.	4672688
14	12 not 13	1167099
15	randomized controlled trial.pt.	500532
16	randomized.mp.	825594
17	placebo*.mp.	225960
18	15 or 16 or 17	898917
19	4 and 14	3
20	4 and 18	3
21	19 or 20	3
22	limit 21 to (english or german)	**3**
23	remove duplicates from 22	**3**

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.02.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [97]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp givosiran/	37
2	Givosiran.mp.	41
3	Givlaari.mp.	0
4	(ALN-AS1 or ALNAS1).mp.	6
5	1 or 2 or 3 or 4	43
6	random*.tw.	1506153
7	placebo*.mp.	448151
8	double-blind*.tw.	206527
9	6 or 7 or 8	1758318
10	5 and 9	17
11	10 not Medline.cr.	17
12	limit 11 to (english or german)	17
13	remove duplicates from 12	**15**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.02.2020
Suchstrategie	GIVOSIRAN OR GIVLAARI OR ALN-AS1 OR ALNAS1 [*Other terms*]
Treffer	**7**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	07.02.2020
Suchstrategie	GIVOSIRAN OR GIVLAARI OR ALN-AS1 OR ALNAS1 [*Search terms*]
Treffer	**2**

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	07.02.2020
Suchstrategie	GIVOSIRAN OR GIVLAARI OR ALN-AS1 OR ALNAS1 [*Search terms*]
Treffer	**11**

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html
Datum der Suche	07.02.2020
Suchstrategie[ab]:	GIVOSIRAN OR GIVLAARI OR ALN-AS1 OR ALNAS1 [in Textfeld]
Treffer	**0**

Studienregister	*Clinical Data* Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	07.02.2020
Suchstrategie[a]:	GIVOSIRAN OR GIVLAARI OR ALN-AS1 OR ALNAS1 [in *active substance*]
Treffer	**0**

Studienregister	Suchportal auf der Internetseite des G-BA EMA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=Givosir
Datum der Suche	07.02.2020
Suchstrategie[a]:	GIVOSIRAN OR GIVLAARI OR ALN-AS1 OR ALNAS1
Treffer	**0**

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.

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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV			
1	NCT02452372	Alnylam Pharmaceuticals. 2018 Jun 14. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Givosiran (ALN-AS1) in Patients With Acute Intermittent Porphyria (AIP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452372	Studientyp
2	NCT03547297	Alnylam Pharmaceuticals. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: INSIGHT-AHP: A Study to Characterize the Prevalence of Acute Hepatic Porphyria (AHP) in Patients With Clinical Presentation and History Consistent With AHP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547297	Studientyp
3	NCT03505853	Alnylam Pharmaceuticals. 2019 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Interaction Between Givosiran and a 5-probe Drug Cocktail in Patients With Acute Intermittent Porphyria (AIP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505853	Vergleichs-therapie
4	NCT02240784	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: EXPLORE: A Natural History Study of Acute Hepatic Porphyria (AHP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240784	Studientyp
5	NCT02949830	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Long-term Safety and Clinical Activity of Givosiran (ALN-AS1) in Patient With Acute Intermittent Porphyria (AIP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949830	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
6	NCT04056481	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Protocol of Givosiran for Patients With Acute Hepatic Porphyria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056481	Studientyp
EU Clinical Trials Register			
7	2016-002638-54	Alnylam Pharmaceuticals I. 2017 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Clinical Activity of Subcutaneously Administered ALN-AS1 in Patients with Acute Intermittent Porphyria who have Comple... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002638-54	Studientyp
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
8	NCT02452372	Alnylam P. 2018 Jun 25. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of Givosiran (ALN-AS1) in Patients With Acute Intermittent Porphyria (AIP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452372	Studientyp
9	NCT03547297	Alnylam P. 2019 Feb 4. WHO ICTRP: INSIGHT-AHP: A Study to Characterize the Prevalence of Acute Hepatic Porphyria (AHP) in Patients With Clinical Presentation and History Consistent With AHP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547297	Studientyp
10	NCT03505853	Alnylam P. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Interaction Between Givosiran and a 5-probe Drug Cocktail in Patients With Acute Intermittent Porphyria (AIP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505853	Vergleichs-therapie
11	NCT02949830	Alnylam P. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Long-term Safety and Clinical Activity of Givosiran (ALN-AS1) in Patient With Acute Intermittent Porphyria (AIP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949830	Studientyp
12	NCT04056481	Alnylam P. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: Expanded Access Protocol of Givosiran for Patients With Acute Hepatic Porphyria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056481	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
13	NCT02240784	Alnylam P. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: EXPLORE: A Natural History Study of Acute Hepatic Porphyria (AHP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02240784	Studientyp
14	EUCTR2016-002638-54-SE	Alnylam Pharmaceuticals I. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Long-term Safety and Clinical Activity of ALN-AS1 in Patients with Acute Intermittent Porphyria (AIP), a rare metabolic disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002638-54-SE	Studientyp
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV: Last Update Posted* *EU Clinical Trials Register: Start Date* *International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on*			

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 4-111 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 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENVISION (ALN-AS1-003)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Auswirkung des Behandlungseffekts von Givosiran (s.c.-Injektion) im Vergleich zur Placebo-basierten Kontrollbehandlung auf die Rate der akuten Attacken, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine intravenöse Hämin-Verabreichung im häuslichen Umfeld bei Studienteilnehmer mit akuter intermittierender Porphyrie (AIP) erfordern. **Sekundäre Ziele:** Auswertung des Behandlungseffekts von Givosiran im Vergleich zu einem Placebo in Bezug auf: • den Delta-Aminolävulinsäure (ALA)- und Porphobilinogen (PBG)-Spiegel im Urin (AIP-Studienteilnehmer) • die Verwendung von Hämin (AIP-Studienteilnehmer) • die Rate der Porphyrie-Attacken, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine intravenöse Hämin-Verabreichung erfordern (AHP-Studienteilnehmer) • die Symptome Schmerz, Übelkeit, Fatigue (AIP-Studienteilnehmer) • die körperliche Aktivität gemessen mittels der *Physical Component Summary* (PCS), der 12-Punkte-Kurzumfrage zum Gesundheitszustand (Version 2 (SF-12 v2)) (AIP-Studienteilnehmer) • die Sicherheit und Verträglichkeit (AHP-Studienteilnehmer) **Weitere explorative Ziele:** Auswertung des Behandlungseffekts von Givosiran im Vergleich zu einem Placebo bei Patienten mit AIP und bei Patienten mit AHP über den Behandlungszeitraum von 6 Monaten und darüber hinaus (*Open-Label-Extension* (OLE)-Periode) in Bezug auf:

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>• die Rate aller Porphyrie-Attacken (mit erforderlicher Hospitalisierung, Notfallbehandlung, intravenöser Hämin-Verabreichung zu Hause oder anderer Behandlung ohne Hämin-Verabreichung)
• die Konzentration der ALAS1 Boten-RNA (Messenger Ribonucleic Acid, mRNA) im Urin
• die Verwendung von Analgetika (Opioid und Nicht-Opioid)
• weitere Messungen zur Lebensqualität, einschließlich verpasster Arbeitstage/Schultage
• den Fragebogen zur Studienteilnehmererfahrung und den Eindruck des Studienteilnehmers zur potenziellen Änderung des Gesundheitszustandes
• den Langzeitbehandlungseffekt von Givosiran (AIP Studienteilnehmer und AHP Studienteilnehmer)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Methoden</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Studiendesign</td><td></td></tr>
<tr><td>3a</td><td>Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis</td><td>Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)
Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer
Verblindung: doppelt verblindet
Studienhorizont: 6-monatige, doppelt verblindete (Double-Blind, DB) Behandlungsperiode gefolgt von einer maximal 29-Monate andauernden OLE-Periode, in der alle Studienteilnehmer mit Givosiran (1,25 mg/kg oder 2,5 mg/kg) behandelt wurden.
Design: parallel
Studienorganisation: multizentrisch, multinational
Phase: III</td></tr>
<tr><td>3b</td><td>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</td><td>Protokolländerungen:
<table>
<tr><th>Version</th><th>Datum</th><th>Änderung</th></tr>
<tr><td>Amendment 0.1 für Schweden</td><td>13.12. 2017</td><td>Ergänzte Anforderung, dass Laborbewertungen innerhalb von sieben Tagen nach Dosierung erhoben und klinisch überprüft werden müssen, bevor das Studienmedikament verabreicht wurde.</td></tr>
<tr><td>Amendment 0.2 für Frankreich</td><td>19.01. 2018</td><td>Ergänzte Anforderung, dass männliche Studienteilnehmer mit gebärfähigen Partnerinnen zustimmen müssen, während der Studienteilnahme und bis drei Tage nach der letzten Administration des Studienmedikaments Kondome zu verwenden.</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

			Amendment 1 (global); Amendment 1.1 für Schweden Amendment 1.2 für Frankreich	04.05. 2018 14.05. 2018 14.05. 2018	• Bereitstellung von Details zu einer anaphylaktischen Reaktion, die in der Studie ALN-AS1-002 berichtet wurde • Zusatz über die potenziellen Risiken einer anaphylaktischen Reaktion gegenüber Givosiran • Bereitstellung von Anweisungen zur Überwachung und Handhabung von potenziellen anaphylaktischen Reaktionen, die durch das Studienmedikament verursacht werden • Bereitstellung zusätzlicher Anweisungen und Verfahren für das Management potenzieller Fälle von anaphylaktischen Reaktionen • Hinzufügung von anaphylaktischen Reaktionen zur Liste der unerwünschten Ereignisse (UE) von klinischem Interesse • Bereitstellung von Anweisungen zur Diagnosestellung einer anaphylaktischen Reaktion • Hinzufügung von zwei Messungen zur Lebensqualität o *Patient Global Impression of Change* (PGIC) zu den Zeitpunkten 6 Monate und 12 Monate o *Porphyria Patient Experience Questionnaire* (PPEQ) zu den Zeitpunkten 6,12,18 und 24 Monate • Aktualisierte Anweisungen und Verfahren zum Austritt eines Studienteilnehmers aus der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
				• Klarstellung, dass die während des *Screenings* gemessenen ALA-/PBG-Level als Einschlusskriterium akzeptiert sind • Weitere Klarstellungen zu: o Vordosis-Proben (sind nicht auf 60 min vor der Dosierung beschränkt) o Die Interimsanalyse zur Überprüfung der Stichprobengröße findet verblindet statt o Definition von sexueller Abstinenz o Auch die Verhütung mittels eines auf intrauteriner Hormonfreisetzung basierenden Systems erfordert die Verwendung einer Barrieremethode
		Amendment 2 (global); 26 Jul 18	26.07. 2018	• Ergänzende Anforderung zur Überprüfung der Vordosis-Leberfunktionstests *(Liver Function Test*, LFT) durch die Prüfärzte vor der Administration des Studienmedikaments • Implementierung eines standardisierten hepatischen Bewertungsgremiums, sofern ein Patient signifikante Alanin-Aminotransferase (ALT) Erhöhungen entwickelt • Bereitstellung spezifischer Anweisungen für die Inanspruchnahme einer niedrigeren Dosis bei Studienteilnehmern, deren ALT nach Studienende zurückgeht nachdem ihnen die Dosis aufgrund einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
				ALT-Erhöhung zurückgehalten wurde • Ausweitung der Sammlung der medizinischen Vorgeschichte, um eine spezifische Untersuchung zu Hämochromatose und anderen Leberkrankheiten zu inkludieren
		Amendment 2.1 für Schweden Amendment 2.2 für Frankreich	17.08. 2018	Die Veränderungen des globalen Amendments 2 bezüglich der LFTs wurden in diese länderspezifischen Amendments integriert.
		Amendment 2.3 für Frankreich	23.10. 2018	Überarbeitung der Anforderungen für die Beurteilung der Lebertransaminase: • Überprüfung der Lebertransaminase in zeitlicher Nähe zur Verabreichung des Studienmedikaments (innerhalb von 5 Tagen vor Verabreichung des Studienmedikaments) • Überprüfung der Lebertransaminase muss bei Studienteilnehmern mit ALT > 3 x ULN (*Upper Limit of Normal*, Normwert) (oder > 3 x im Vergleich zu Studienbeginn bei Studienteilnehmern mit erhöhter ALT bei Studienbeginn) mindestens alle zwei Wochen bis zur Genesung oder im ersten Monat nachdem der Patient eine halbe (1,25 mg/kg/Monat) oder volle Givosiran-Dosis (2,5 mg/kg/Monat) verabreicht bekommen hat, und auf dessen Verabreichung eine Dosisunterbrechung aufgrund einer ALT-Erhöhung erfolgte
		Amendment 3 (global);	21.09. 2018 05.10. 2018	• Implementierung einer zusätzlichen niedrigeren Givosiran-Dosis (1,25 mg/kg, einmal pro

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
		Amendment 3.1 für Schweden Amendment 3.2 für Frankreich	05.10. 2018	Monat) während der OLE-Periode • Bereitstellung spezifischer Anweisungen zur Erhöhung der Dosis von 1,25 mg/kg (einmal pro Monat) auf 2,5 mg/kg (einmal pro Monat) bei Studienteilnehmern, die die Dosis 1,25 mg/kg (einmal pro Monat) vertragen, aber unter unzureichender Krankheitskontrolle leiden • Hinzufügung statistischer Analysen zur Bewertung der Dauerhaftigkeit des Behandlungseffekts
		Amendment 3.3 für Frankreich	12.11. 2018	Mit diesem Amendment wurden die Änderungen aus dem Protokollzusatz 2.3 und dem Amendment 3.2 in einem konsolidierten Amendment in Einklang gebracht.
4	Probanden / Patienten			
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Alter: ≥ 12 Jahre 2. Dokumentierte Diagnose einer AIP, hereditären Koproporhyrie (HCP), *Porphyria variegata* (PV) oder einer ALA-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie (ADP) basierend auf klinischen Befunden (z. B. akute Attacken von abdominalen, Rücken-, Brust-, Extremitäten- und/oder Gliederschmerzen), mindestens einem dokumentierten PBG oder ALA-Wert von ≥ 4 x oberhalb der Normgrenze (ULN) innerhalb des letzten Jahres vor Beginn des *Screening* UND einem der folgenden Kriterien: • Dokumentierter genetischer Nachweis einer Mutation in einem Porphyrie-betreffenden Gen, definiert als eine der folgenden Mutationen: o AIP: Mutation im Gen für die Hydroxymethybilan Synthase (HBMS), auch bekannt als Porphobilinogen Deaminase (PBGD)-Gen o HCP: Mutation im Gen für die Koporphyrinogen-Oxidase (CPOX) o VP: Mutation im Gen für die Protoporphyrinogen-Oxidase (PPOX) o ADP: Mutation in den homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten Delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase (ALAD)-Genen • ODER, falls die Ergebnisse nach den genetischen Untersuchungen der Studienteilnehmer keine Mutation in den Genen für die Porphyrin-Synthese (< 5 % der Fälle) identifiziert wurden, kann ein Patient für den		

		Studieneinschluss geeignet sein, wenn sowohl die klinischen Befunde als auch die biochemischen diagnostischen Kriterien mit jenen einer AHP übereinstimmen 3. Aktive Erkrankung mit mindestens zwei akuten Attacken, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine intravenöse (i.v.) Behandlung mit Hämin innerhalb der letzten sechs Monate vor *Screening* erforderten 4. Bereitschaft, eine prophylaktische Behandlung mit Hämin vor Studienbeginn abzubrechen bzw. während der Studie nicht zu beginnen 5. Vorhandensein eines gemäß des Prüfarztes adäquaten Venenzuganges für die Gewinnung der Studienproben 6. Bereitschaft die empfängnisverhütenden Anforderungen während des Studienzeitraums zu erfüllen 7. Bereitschaft die Studienanforderungen zu erfüllen und die Einwilligung (inkl. staatlich anerkannte Einwilligungserklärung) in die Studie schriftlich zur Verfügung zu stellen **Ausschlusskriterien:** 1. Vorliegenden folgender Laborparameter bei *Screening*: • Alanin Aminotransferase (ALN) > 2 x ULN • Gesamt-Bilirubin (*Total Bilirubin*, TBL) > 1,5 x ULN. Studienteilnehmer mit erhöhtem TBL als sekundäres Merkmal aufgrund eines dokumentierten Gilbert's Syndrom sind für die Studie geeignet, sofern der TBL < 2 x ULN ist. • Internationales normalisiertes Verhältnis (*International normalized ratio*, INR) > 1,5. Bei Studienteilnehmern, die mit einem Antikoagulat, wie z. B. Warfarin, behandelt werden, ist eine INR < 3,5 erlaubt. 2. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) < 30 ml/min/1,73m^2, gemessen anhand der *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-Formel 3. Der Patient befindet sich auf einer Warteliste für eine Lebertransplantation bzw. plant während der Studiendauer eine Lebertransplantation zu erhalten 4. Medizinische Historie von multiplen Arzneimittelallergien oder allergische Reaktionen auf Oligonukleotide oder auf N-Acetylgalaktosamin (GalNAc) 5. Medizinische Historie von Unverträglichkeiten s.c.-Injektionen 6. Bekannte aktive HIV-Infektion oder Nachweise einer aktuellen oder chronischen Hepatitis C oder Hepatitis B Infektion 7. Derzeitige Teilnahme an einer anderen investigativen Studie zu Arzneimitteln oder Medizinprodukten oder weniger als 30 Tage oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) seit Beendigung einer anderen investigativen Studie zu Arzneimitteln oder Medizinprodukten oder seit der Einnahme eines anderen investigativen Studienmedikaments 8. Schwangere und stillende Frauen sowie Frauen mit aktuellem Kinderwunsch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Jeglicher Zustand (wie z. B. medizinische Bedenken oder Alkohol-/Drogenmissbrauch), der den Studienteilnehmer nach Meinung des Prüfarztes studienuntauglich macht, da dieser mit der Medikamentenverabreichung, der *Compliance* oder der Studienteilnehmersicherheit interferieren könnten. Dies beinhaltet (unkontrollierte) kardiovaskuläre, neurologische, gastrointestinale, endokrine, renale oder psychische Störungen, die nicht durch die AHP bedingt sind. 10. Medizinische Vorgeschichte einer wiederkehrenden Pankreatitis, eine akute Pankreatitis oder eine aktive Pankreatitis-Erkrankung innerhalb der letzten 12 Monate vor *Screening* 11. Geplante größere Operation während der ersten sechs Monate der Studienperiode 12. Schwerwiegende Infektion innerhalb eines Monates vor *Screening* 13. Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre vor *Screening*; mit Ausnahme eines erfolgreich behandelten Basal- oder Schwammzellkarzinoms der Haut, eines zervikalen *in-situ*-Karzinoms oder eines duktalen Brustkarzinoms.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	36 Studienzentren in weltweit 18 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Givosiran-Arm:** Die Intervention von Givosiran erfolgte einmal pro Monat als sterile Lösung in Wasser mittels s.c.-Injektion für sechs Monate. Die Wirkstoffdosis betrug 2,5 mg/kg Körpergewicht. In der OLE-Periode wurde Givosiran für maximal 29 Monate entweder mit einer Dosisstärke von 2,5 mg/kg Körpergewicht oder mit einer reduzierten Dosisstärke von 1,25 mg/kg Körpergewicht verabreicht. **Placebo-Arm:** Als Placebo diente eine Natriumchloridlösung (0,9 % w/v), die analog zu Givosiran einmal im Monat mittels s.c.-Injektion verabreicht wurde.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** Jährliche Rate an akuten Attacken, die eine Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine i.v. Hämin-Behandlung zu Hause erfordern, in AIP-Studienteilnehmern während der 6-monatigen DB-Studienperiode (zusammengesetzter Endpunkt der akutenAttacken in AIP-Studienteilnehmern). Definition einer akuten Attacke: • Akute Episode mit neuroviszeralen Schmerzen im Abdomen, Rücken, Brust, Extremitäten und/oder den Gliedmaßen • Keine andere medizinisch bedingte Ursache als eine Porphyrie-Attacke • Behandlung mittels intravenöser Behandlung von Dextrose oder Hämin, Behandlung mit Kohlenhydraten oder Analgetika

		(Opioide (synthetisch oder nicht-synthetische Substanzen) oder Nicht-Opioide) oder mit anderen Arzneimitteln, wie z. B. Antemetika in einer Dosis oder Häufigkeit, die über das täglich übliche Porphyrie-Management hinausgehen. 1. Akute Attacken, die eine Hospitalisierung erfordern: Aufnahme in eine stationäre Einheit oder ein Besuch einer Notaufnahme, der in einem mindestens 24-stündigen Aufenthalt resultierte. 2. Akute Attacken, die eine Notfallbehandlung erfordern: Dringender, außerplanmäßiger Besuch einer Praxis, eines Infusionszentrums oder einer Notaufnahme, der die Kriterien für einen Krankenhausaufenthalt nicht erfüllt. 3. Akute Attacken, die eine i.v. Hämin-Behandlung zu Hause erfordern: Zu Hause wurde als jeder Standort definiert, der nicht die Kriterien einer Hospitalisierung oder einer Notfallbehandlung erfüllte. Der Beginn einer akuten Attacke ist durch die akute und anhaltende Verschlechterung der Porphyrie-Manifestationen eines Studienteilnehmers über die normale tagesabhängige Variabilität hinaus charakterisiert. Das Ende einer akuten Attacke ist durch die Erholung des Studienteilnehmers von den Manifestationen der Porphyrie hin zu einer normalen tagesabhängigen Variabilität gekennzeichnet. **Sekundäre Endpunkte:** <u>ALA-Spiegel im Urin nach 3 Monaten und 6 Monaten bei AIP-Studienteilnehmern</u> • Bestimmung mittels validierter Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS). Die Werte wurden auf den Kreatin-Spiegel im Urin normalisiert <u>PBG-Spiegel im Urin nach 6 Monaten AIP-Studienteilnehmern</u> • Bestimmung mittels validierter LC/MS. Die Werte wurden auf den Kreatin-Spiegel im Urin normalisiert <u>Jährliche Rate an Hämin-Verabreichungen bei Studienteilnehmern mit AIP während der 6-monatigen doppelt-verblindeten Studienperiode</u> • Auswertung anhand der jährlichen Tage der Hämin-Nutzung <u>Jährliche Rate an akuten Attacken, die eine Hospitalisierung, Notfallbehandlung oder einer i.v. Hämin-Behandlung zu Hause erfordern, in AHP-Studienteilnehmern während der 6-monatigen DB-Studienperiode (zusammengesetzter Endpunkt der akuten Attacken in AHP-Studienteilnehmern).</u> • Definition siehe primärer Endpunkt

		• Rate aller akuten Attacken zu Hause, die keine i.v. Behandlung mit Hämin erfordern: Behandlung mit Kohlenhydraten oder Analgetika (Opioid oder Nicht-Opioid), deren Dosis oder Häufigkeit über das täglich übliche Porphyrie-Management des Studienteilnehmers hinausgehen, in Abwesenheit einer Hämin-Verabreichung <u>Täglicher stärkster Schmerz gemessen anhand der Skala der *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) Numerischen Rating Skala (NRS) bei AIP-Studienteilnehmern während der 6-monatigen DB-Studienperiode.</u> • Bewertung des täglich stärksten Schmerzes bei AIP-Studienteilnehmern während der 6-monatigen DB-Studienperiode anhand von Frage 3 der BPI-SF NRS, in der der Patient den Schweregrad des innerhalb der letzten 24 Stunden erlebten Schmerzes von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) bewerten sollte <u>Tägliche stärkste Übelkeit gemessen anhand des *Brief Fatigue Inventory-Short Form* (BFI-SF) NRS</u> • Bewertung der täglich stärksten Fatigue bei AIP-Studienteilnehmern während der 6-monatigen DB-Studienperiode • Studienteilnehmer wurden aufgefordert, auf einer Skala von 0 bis 10, die Bewertung auszuwählen, die den schlimmsten Grad an Müdigkeit in den letzten 24 Stunden wiederspiegelt <u>Tägliche stärkste Übelkeit gemessen anhand einer numerischen Bewertungsskala (*Numeric Rating Scale*, NRS) bei AIP-Studienteilnehmern während der 6-monatigen DB-Studienperiode</u> • Bewertung der täglich stärksten Übelkeit bei AIP-Studienteilnehmern während der 6-monatigen DB-Studienperiode • Studienteilnehmer wurden aufgefordert, auf einer Skala von 0 bis 10, die Bewertung auszuwählen, die den schlimmsten Grad an Übelkeit in den letzten 24 Stunden wiederspiegelt <u>Veränderung der körperlichen Aktivität nach 6 Monaten im Vergleich zu Studienbeginn gemessen anhand der *Physical Component Summary* (PCS) der 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12) in AIP-Studienteilnehmern</u> • 12 Fragen umfassende Gesundheitsabfrage anhand derer ein 8-stufiges Profil der funktionellen Gesundheit und des funktionellen Wohlbefindens (8 Domänen) sowie eine zusammenfassende Messung der physischen und psychischen Gesundheit erstellt wird • Geringe Punktzahlen weisen auf Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Rollenbeteiligung aufgrund von körperlichen

		Problemen, großen körperlichen Schmerzen und einer generellen schlechten körperlichen Gesundheit hin **Explorative Endpunkte:** Die folgenden explorativen Endpunkte wurden sowohl für AIP-Studienteilnehmer als auch Studienteilnehmer mit anderen AHP-Formen während der 6-monatigen DB-Studienperiode und der OLE-Periode erhoben: <u>Jährliche Rate an akuten Attacken, die eine Hospitalisierung, Notfallbehandlung oder einer i.v. Hämin-Behandlung zu Hause erfordern (zusammengesetzter Endpunkt der akuten Attacken in AIP-/AHP-Studienteilnehmern)</u> • Definition siehe sekundäre Endpunkte <u>Rate der akuten Attacken</u> • Definition siehe sekundäre Endpunkte <u>Rate der verabreichten Hämin-Dosen</u> • Definition siehe sekundäre Endpunkte <u>ALA- und PBG-Spiegel im Urin</u> • Definition siehe sekundäre Endpunkte <u>*ALAS1*-mRNA-Spiegel im Urin</u> • Die Daten zum *ALAS1*-mRNA-Spiegel im Urin waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verfügbar <u>*Scores* zu täglich stärkstem Schmerz, stärkster Erschöpfung/Fatigue, stärkster Übelkeit über einen Zeitraum von 12 Monaten</u> • Definition siehe sekundäre Endpunkte <u>PCS des *Short Form-12* (SF-12)</u> • Definition siehe sekundäre Endpunkte <u>*Patient Global Impression of Change* (PGIC)</u> • Eine Frage zur Beurteilung des wahrgenommenen Gesundheitszustands eines Studienteilnehmers, die mittels einer 7 Punkte Bewertungsskala die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn anzeigt (im Bereich von sehr viel besser bis sehr viel schlechter) <u>*Porphyria Patient Experience Questionaire* (PPEQ)</u> • Fragebogen mit acht Fragen zur Beurteilung der Lebensqualität sowie zur Erfahrung mit der Behandlung, der täglichen Aktivitäten und des Funktionsstatus anhand einer 5 Punkte-Bewertungsskala

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verwendung von Analgetika (Opioide und Nicht-Opioide) • Erfassung aller Analgetika, die von einem Studienteilnehmer zu Hause eingenommen wurden, unter Angabe der Art, der Dosis und der Verwendungshäufigkeit in einem elektronischen Tagebuch über einen Zeitraum von 12 Monaten • Nach Beendigung der 12 Monate wurde die Verwendung von Analgetika auf dem *Electronic Case Report Form* (eCRF) notiert • Weitere Analgetika, die von einem Studienteilnehmer während der Behandlung in einem Krankenhaus eingenommen wurden (z. B. während einer Attacke) wurden als Begleitmedikamente auf dem eCRF notiert Pharmakokinetische Parameter von Givosiran Inzidenz und Titer von Antikörpern gegen das Arzneimittel (*Anti-Drug-Antibodies*, ADA) • Entnahme von Blutproben zur Bewertung des Vorhandenseins von ADA. Zum *Screening* und zur Bestätigung der ADA-Präsenz, wurde eine validierte *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* Methode eingesetzt. • Serumproben wurden zunächst mittels eines *Screening*-Assays analysiert und sofern sie positiv auf ADA getestet wurden, anschließend mit einem Bestätigung-Assay überprüft. Für positiv getestete Proben wurde danach der Titer (ADA-Spiegel) als reziproker Kehrwert der höchsten Probenverdünnung, die ein positives Ergebnis lieferte, bestimmt. **Sicherheitsendpunkte** Die Inzidenz und der Schweregrad von UE wurden für alle AHP-Studienteilnehmer sowohl während der 6-monatigen DB-Periode als auch der OLE-Periode erfasst. Zudem wurde bewertet, ob die UE AHP-bedingt war oder möglicherweise andere Ursachen zu Grunde lagen. Da akute Attacken als Wirksamkeitsendpunkt für die Behandlung von Givosiran ausgewertet wurden, wurden diese nicht als UE oder als schwerwiegende UE gewertet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Explorative Zielkriterien:** Hinzufügung von zwei Messungen zur Lebensqualität: • PGIC zu den Zeitpunkten 6 Monate und 12 Monate • PPEQ zu den Zeitpunkten 6,12,18 und 24 Monate
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Die geplante Gesamtaufnahme für die Studie betrug in etwa 74 Studienteilnehmer, inklusive etwa 70 AIP-Studienteilnehmer • Unter Verwendung eines negativen binomialen Modells erbringen 70 Studienteilnehmer eine Ergebnissicherheit von mindestens 90 %, um bei einem 2-seitigen 5 % Signifikanzniveau und einer mittleren AAR von 8 mit einer Standardabweichung (SD) von 5 im Placebo-Arm sowie einer mittleren AAR von 4,4 mit einer Standardabweichung (SD) von 3 im Givosiran-Arm eine 45 %-ige Reduktion innerhalb der AAR des zusammengesetzten Endpunkts der akuten Attacken zu detektieren • Bei einer Studienabbruchrate von 15 % weist das Studiendesign unter den gleichen Annahmen noch immer eine Ergebnissicherheit von mindestens 80 % auf
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimsanalyse:** Es wurde eine geplante Interimsanalyse zum Zeitpunkt, an dem 43 Studienteilnehmer mindestens 3 Monate der Behandlungsperiode abgeschlossen haben, durchgeführt. Als einziger Wirksamkeitsendpunkt wurde die Veränderung des ALA-Spiegels bei AIP-Studienteilnehmern nach 3 Monaten Behandlung ausgewertet. Die Veränderungen der ALA-Spiegel zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden über das ANCOVA-Modell mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,001 miteinander verglichen. Zusätzlich zu ALA wurden präspezifizierte Zusammenfassungen der Studienteilnehmerdisposition, der demographischen Charakteristika und der Charakteristika bei Studienbeginn, der Arzneimittelexposition, der Sicherheit und der Pharmakokinetik generiert. Die Analyse wurde durch einen Drittanbieter durchgeführt und nur mit dem Analyse-Komitee geteilt. Diese empfahl, auf die vollständigen Daten der 6-monatigen-DB-Phase zu warten. Die Daten und die Analyseergebnisse blieben für das gesamte Studienteam verblindet. Für die finale Analyse der 6-monatigen-DB-Phase wurde als Strafe für die unverblindete Interimsanalyse ein 2-seitiges Signifikanzniveau von 0,049 für die Evaluation der primären und sekundären Endpunkte verwendet. Die Routineüberwachung erfolgte durch das *Data Monitoring Committee* (DMC). Vorzeitiger Studienabbruch: Die Studienteilnehmer hatten jederzeit die Möglichkeit, die Behandlung und/oder die Studie aus jedwedem Grund abzubrechen oder ihr Einverständnis zu entziehen, ohne dass diese Entscheidung Einfluss auf ihre weiterführende medizinische Behandlung gehabt hätte. Zudem konnte der Prüfarzt einen Studienteilnehmer jederzeit aus der Studie ausschließen, wenn dies im besten Interesse des Studienteilnehmers lag. Studienteilnehmer, die die Behandlung mit dem Studienmedikament abbrachen oder ihre Einverständniserklärung widerriefen, wurden nicht ersetzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Zuordnung zum Givosiran- oder Kontrollarm erfolgte mittels *Interactive Response System* (IRS). Das Zuteilungsverhältnis betrug 1:1. Das IRS wurde durch den Prüfarzt oder den/die Beauftrage/n kontaktiert, sobald bestätigt wurde, dass ein Patient alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach: • AHP-Typ: AIP vs. nicht AIP (definiert als HCP, VP, ADP oder eine andere AHP-Erkrankung ohne identifizierte Mutation in einem Gen der Porphyrin-Synthese) • AIP-Studienteilnehmer (mit genetischer Evidenz einer Mutation des *HMBS* Gens) wurden zudem nach den folgenden Kriterien stratifiziert: o Anwendung eines prophylaktisches Hämin-Regimen vor Studieneintritt (ja, nein) o Bei Studienteilnehmern mit prophylaktischer Hämin-Behandlung: Rate der jährlichen akuten Attacken in den letzten 12 Monaten: ▪ < 7 Attacken ▪ ≥ 7 Attacken o Bei Studienteilnehmern ohne prophylaktische Hämin-Behandlung: Rate der jährlichen akuten Attacken in den letzten 12 Monaten: ▪ < 12 Attacken ▪ ≥ 12 Attacken
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (*allocation concealment*) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Übermittlung der Gruppenzuteilung erfolgte durch das IRS. Die Verblindung der Allokation ist methodenimmanent durch das IRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen erfolgte durch das IRS. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Verblindung durch IRS a) Verblindung der Studienteilnehmer während der 6-monatigen DB-Periode. Die Verblindung der Studienteilnehmer über die in der DB-Periode erhaltene Behandlung wurde in der OLE-Periode bis zur Beendigung des 6. Monats aufrechterhalten. Die OLE-Periode selbst erfolgte unverblindet. Hierbei wurden alle Studienteilnehmer mit Givosiran (2,5 mg/kg/Monat oder 1,25 mg/kg/Monat) behandelt. b/c) Während der 6-monatigen DB-Periode erfolgte eine Verblindung derjenigen, die die Behandlung/Intervention durchführten und derjenigen, die die Zielgrößen beurteilten. Die Verblindung über die in der DB-Periode verabreichte Behandlung wurde bis zur Beendigung der 6-monatigen DB-Periode fortgeführt. Nur das unabhängige externe DMC und eine unabhängige externe Biostatistikgruppe waren unverblindet und hatten Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeiten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verabreichung einer monatlichen s.c.-Injektion sowohl bei Givosiran als auch bei dem Placebo.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysierte Studienpopulationen:** ***Full Anaylsis Set* (FAS):** Alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Studienteilnehmer werden nach ihrer zufällig zugewiesenen Behandlungsgruppe gruppiert („*as randomized*“). **AIP Patienten im *Full Analysis Set* (FAS_{AIP}):** Alle randomisierten AIP-Studienteilnehmer (mit identifizierter Mutation im *HMBS* Gen), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Studienteilnehmer werden nach ihrer zufällig zugewiesenen Behandlungsgruppe gruppiert (z. B wie randomisiert). **Per Protocol Analysis Set (PPS):** Alle randomisierten AIP-Studienteilnehmer (mit identifizierter Mutation im *HMBS* Gen), die mindestens vier Dosen (> 60 %) des Studienmedikaments während der 6-monatigen DB-Periode erhielten, bei denen Daten bezüglich der Attacken sechs Monate (≥ 6 Monate) lang gesammelt wurden und bei denen keine größeren Protokollabweichungen, die möglicherweise Auswirkungen auf die primären Wirksamkeitsergebnisse (z. B. Nichterfüllung der Einschluss-/Ausschlusskriterien) gehabt hätten, aufgetreten sind. Studienteilnehmer werden anhand ihrer durch Randomisierung zugeteilten Behandlungsgruppe analysiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		***Safety Analysis* Set:** Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Studienteilnehmer wurden anhand der tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert. Studienteilnehmer, die während der 6-monatigen DB-Studienperiode mindestens eine Dosis Givosiran erhielten, wurden in den Givosiran-Arm aufgenommen. **Primäranalyse:** Die Primäranalyse erfolgte für die FAS_{AIP} und PPS mittels eines negativen binomialen Regressionsmodells. Zusätzlich wurden die jährlichen Attackenraten (*Annualized Attack Rates,* AAR) der drei einzelnen Komponenten des primären Endpunkts ebenfalls mittels des negativen binomialen Regressionsmodells ausgewertet und das geschätzte Verhältnis der mittleren AARs zwischen den Behandlungsarmen mit dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall bereitgestellt. Das negative binomiale Regressionsmodell wurde auch für die Analyse jeder einzelnen Komponente des primären Endpunktes verwendet, um das Problem der exzessiven Anzahl der Studienteilnehmer mit null Attacken zu adressieren. Wenn innerhalb einer Komponente weniger als zehn Studienteilnehmer eine Attacke aufwiesen, wurde die modelbasierte Analyse für diese Komponente nicht durchgeführt. Für die FAS_{AIP} wurden Sensitivitätsanalysen mittels negativer binomialer Regression und anhand des Andersen-Gill Models berechnet. **Sekundäranalyse:** Die Auswertung der Endpunkte mit annualisierter Ereignisrate erfolgte mittels negativer binomialer Regression. Biomarker Endpunkte sowie die Ergebnisse des SF-12 *Scores* wurden mittels eines MMRM (*Mixed Effect Model Repeat Measurement*) Models analysiert. Die statistische Analyse der Daten zu Schmerz, Fatigue und Übelkeit erfolgte mittels ANCOVA. Alle sekundären Endpunkte wurden sowohl für die AIP-Studienteilnehmer (FAS_{AIP}) als auch die AHP-Studienteilnehmer (FAS) mittels ähnlicher Methoden analysiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für: • Die jährliche Rate der Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, einen Notarzt oder eine i.v. Hämin-Behandlung zu Hause während der 6-monatigen DB Periode erforderten • Die ALA-Konzentration im Urin nach 3 Monaten und nach 6 Monaten Subgruppenanalysen: • Alter bei *Screening* (< 38 Jahre, ≥ 38 Jahre) • Abstammung (weiß vs. nicht weiß) • Region Gruppe 1 (Nordamerika, andere) • Region Gruppe 2 (Europa vs. andere) • *Body Mass Index* (BMI) bei Studienbeginn (< 25 kg/m2, ≥ 25 kg/m2) • Vorheriger Hämin Prophylaxestatus (ja, nein) • Historische Attackenraten (hoch, niedrig) • Vorheriger chronischer Opioidkonsum, wenn keine Attacken vorliegen (ja, nein) • Vorherige chronische Symptome, wenn keine Attacken vorliegen (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart
13a	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	a) n = 94 Interventionsgruppe Givosiran: n = 48 Kontrollgruppe Placebo: n = 46 b) Alle randomisierten Studienteilnehmer c) Die Analyse des zusammengesetzten primären Zielkriteriums erfolgte ausschließlich für AIP-Studienteilnehmer Interventionsgruppe Givosiran: n = 46 Kontrollgruppe Placebo: n = 43

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**6-monatige DB-Periode** **Givosiran-Arm (n = 48)** Gründe für einen vorzeitigen Therapie-/Studienabbruch Unerwünschtes Ereignis (UE) (n = 1) **OLE-Phase** **Givosiran 2.5 mg/kg QM/Givosiran 2.5 mg/kg QM (n = 27)** Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch Wunsch des Studienteilnehmers die Studie zu verlassen (n = 1) **Kontrollarm/Givosiran-Arm 2.5 mg/kg QM (n = 29)** Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch: Wunsch des Studienteilnehmers die Studie zu verlassen (n = 1) Schwangerschaft (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 07. Dezember 2017 Interim-Datenschnitt: 31. Januar 2019 *Follow-up*: 1 Monat nach Beendigung der OLE-Phase
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet. Geplantes Ende der Studie: September 2021
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

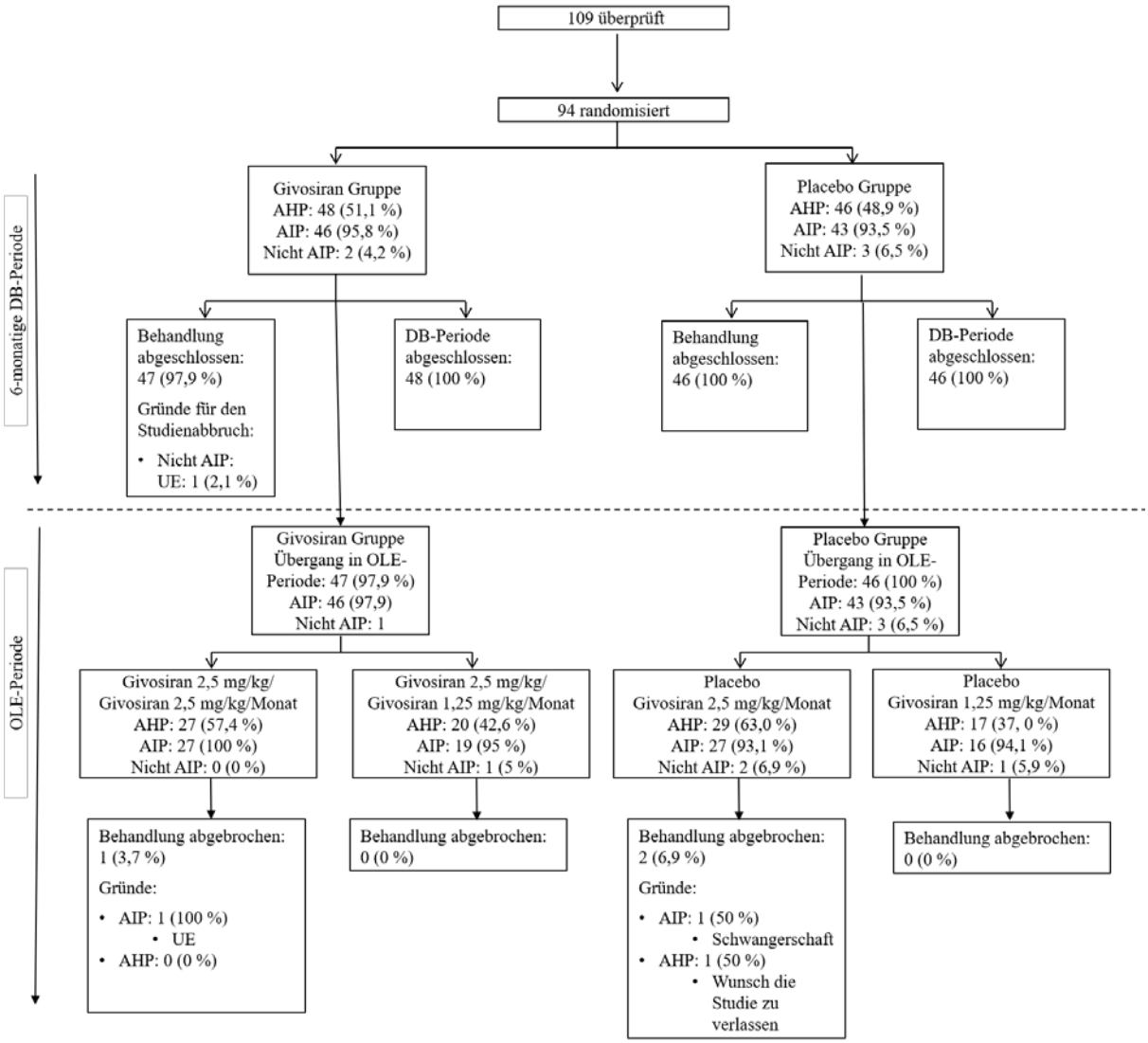

Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie ENVISION (ALN-AS1-003)

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 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENVISION (ALN-AS1-003) – Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	**Kürzel**
Studienprotokoll ENVISION (ALN-AS1-003): *„A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias“* [76]	A
Studienbericht ENVISION (ALN-AS1-003): *„A Phase 3 Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled, Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias*“ [3]	B
Statistischer Analyseplan ENVISION (ALN-AS1-003): *„A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias“* [81]	C
Studienregistereintrag ENVISION (ALN-AS1-003) in ClinicalTrials.gov: *„ENVISION: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran (ALN-AS1) in Patients With Acute Hepatic Porphyrias (AHP)“* [77]	D
Studienregistereintrag ENVISION (ALN-AS1-003) im EU Clinical Trials Register: *„ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias“* [78]	E
Studienregistereintrag ENVISION (ALN-AS1-003) in ICTRP WHO: *„ENVISION: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran (ALN-AS1) in Patients With Acute Hepatic Porphyrias (AHP)“* [79]	F

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:
A, B, C, D, E

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
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:
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 Studienteilnehmer und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Patienten waren in der DB-Phase der ENVISION-Studie hinsichtlich der ihnen verabreichten Studienmedikation verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Sowohl die behandelnden Prüfärzte als auch die Mitglieder des Studienteams waren während der gesamten DB-Studienphase bezüglich der Studienmedikation, welche die Studienteilnehmer erhalten haben, verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der ENVISION-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit einer anschließenden OLE-Phase. Die Randomisierung der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen erfolgte zentral durch ein Interactive-Response-System (IRS). Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte sowie das gesamte Studienteam waren über DB-Phase der Studie verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Eine Prüfung der Ergebnisdarstellung aller relevanten Endpunkte legt nahe, dass es sich nicht um eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung handelt. Das Verzerrungspotenzial der ENVISION-Studie ist somit als abschließend als niedrig zu bewerten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung der jährlichen Rate an akuten Krankheitsattacken

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zur Veränderung der jährlichen Rate an Attacken, definiert als Attacken, die eine Hospitalisierung, Notfallbehandlung oder Häminverabreichung bedurften, wurde sowohl als zusammengesetzter Endpunkt (alle drei Attackenkomponenten) als auch als Einzelkomponenten ausgewertet. Sowohl die Studienteilnehmer, die unter den akuten Attacken litten, sowie die behandelnden Prüfärzte, welche die Attacken bestätigten, waren verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Veränderung der jährlichen Rate an akuten Krankheitsattacken* als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der benötigten Verabreichung von Hämin

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zur Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin wurde doppelt verblindet erhoben. Das bedeutet, dass sowohl die Studienteilnehmer, die bei Bedarf in Akutsituationen Hämin erhalten haben, als auch die behandelnden Prüfärzte, welche das Hämin verabreicht haben, bezüglich der zugeordneten Studienmedikation verblindet waren. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Hämin durfte in der ENVISION-Studie den Studienteilnehmern nur in der Akutsituation, d.h. bei Auftreten akuter Attacken, verabreicht werden. Daher wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Veränderung der benötigten Verabreichung von Hämin* als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der krankheitsbedingten Symptome (jeweils Schmerzen, Erschöpfung und Übelkeit)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Die Analysen zu den intensiven Symptomen sind post-hoc durchgeführt worden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Die Daten zur Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen / Erschöpfung / Übelkeit, gemessen anhand von 11-Punkte-NRS valider Messinstrumenten wie den BPI-SF oder BFI-SF, wurden von den verblindeten Studienteilnehmern selbst erhoben. Die anschließende Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial der symptombezogenen Endpunkte *Veränderung der krankheitsbedingten Schmerzen / Erschöpfung / Übelkeit* als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung des Verbrauchs an Analgetika

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zur Veränderung des Verbrauchs von Analgetika wurde verblindet erhoben. Das bedeutet, dass sowohl die Studienteilnehmer, welche die Schmerzmittel erhalten haben, als auch die behandelnden Prüfärzte, welche die Schmerzmittel verschrieben haben, bezüglich der zugeordneten Studienmedikation verblindet waren. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Veränderung des Verbrauchs an Analgetika* als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes (gemessen anhand der EQ-5D VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer, welche selbst die Erheber des Endpunktes darstellten, waren hinsichtlich der ihnen zugeteilten Studienbehandlung verblindet. Die zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes verwendete und von den Studienteilnehmern selbst beantwortete EQ-5D VAS ist als validiertes Messinstrument des allgemeinen Gesundheitszustandes anzusehen. Die Auswertung der Endpunktdaten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Zum Erhebungszeitpunkten nach 3 und 6 Monaten hatten in beiden Studienarmen 98 % - 100 % der Studienteilnehmer und damit klar über 70 % der ITT-Population ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS bewertet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes* als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der Häm-Intermediatkonzentration (jeweils ALA- und BPG) im Urin

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren hinsichtlich derden Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Die Messung der ALA- und PBG-Konzentration im Urin erfolgt anhand valider und objektiver Labormethoden (Massenspektrometrie). Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte *Veränderung der ALA- / PBG-Konzentration im Urin* als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität (gemessen anhand des SF-12)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Die Studienteilnehmer, welche selbst die Erheber des Endpunktes darstellten, waren hinsichtlich der ihnen zugeteilten Studienbehandlung verblindet. Der zur Erhebung der körperlichen und mentalen Funktionalität verwendete und von den Studienteilnehmern selbst beantwortete Fragebogen SF-12 ist als validiertes Messinstrument zu betrachten. Die Auswertung der SF-12 Daten erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Zum Erhebungszeitpunkten nach 3 und 6 Monaten hatten in beiden Studienarmen 98 % - 100 % der Studienteilnehmer und damit klar über 70 % der ITT-Population ihren körperlichen und mentalen Zustand anhand des SF-12 bewertet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Veränderung der körperlichen und mentalen Funktionalität* als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive (gemessen anhand des PGIC)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer, welche selbst die Erheber des Endpunktes darstellten, waren hinsichtlich der ihnen zugeteilten Studienbehandlung verblindet. Der zur Erhebung des globalen Zustandes verwendete und von den Studienteilnehmern selbst beantwortete PGIC ist als validiertes Messinstrument zu betrachten. Die Auswertung der Daten des PGIC erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Zum Erhebungszeitpunkt der PGIC-Daten nach 6 Monaten hatten in beiden Studienarmen 77,1 % (Givosiran-Arm) bzw. 82,6 % (Kontrollarm) und damit über 70 % der Studienteilnehmer in der ITT-Population ihren globalen Zustand bewertet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive* als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (gemessen anhand des PPEQ)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer, welche selbst die Erheber des Endpunktes darstellten, waren hinsichtlich der ihnen zugeteilten Studienbehandlung verblindet. Der zur Erhebung der krankheitsspetzifischen Lebensqualität verwendete und von den Studienteilnehmern selbst beantwortete PPEQ ist als validiertes Messinstrument zu betrachten. Die Auswertung der Daten des PPEQ erfolgte dem ITT-Prinzip entsprechend. Zum Erhebungszeitpunkt der PPEQ-Daten nach 6 Monaten hatten in beiden Studienarmen 77,1 % (Givosiran-Arm) bzw. 82,6 % (Kontrollarm) und damit über 70 % der Studienteilnehmer in der ITT-Population ihren globalen Zustand bewertet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive* als *niedrig* bewertet.

Endpunkt: Veränderung des Auftretens unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate UE, milde UE, moderate UE, schwere UE, SUE, sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation, zum Abbruch der Studie oder zum Tode geführt haben)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren in der DB-Studienphase hinsichtlich der den Studienteilnehmern zugeteilten Studienmedikation verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte dem ITT-Prinzip (*Safety*-Population) entsprechend. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial auf der Endpunkte zum *Auftreten von UE* als *niedrig* bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **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 Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **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: Detaillierte Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen

Im nachfolgenden Anhang 4-G sind alle Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt, deren p-Interaktionswerte in Tabelle 4-78 dargestellt wurden.

Insgesamt wurde bei 44 Endpunkten (sowohl zusammengesetzte Endpunkte als auch disaggregierten Endpunkte) eine mögliche Effektmodifikationen bezüglich der folgender zehn Merkmalskategorien untersucht:

- Alter zum Zeitpunkt des *Screenings*
  (< vs. ≥ medianes Alter der Gesamtpopulation)
- Geschlecht
  (männlich vs. weiblich)
- Abstammung
  (kaukasisch vs. nicht kaukasisch)
- Region I
  (Nordamerika [inklusive USA und Kanada] vs. andere [außerhalb von Nordamerika])
- Region II
  (Europa vs. andere [außerhalb von Europa])
- BMI bei Studienbeginn
  (< 25 oder > 25)
- Vorheriger Hämin-Prophylaxestatus
  (ja vs. nein)
- Vorherige Attackenrate vor der Randomisierung
  (hoch vs. niedrig)
- Vorherige chronische Verwendung von Opioiden in Abwesenheit von Attacken
  (ja vs. nein)
- Vorheriges Auftreten chronischer Symptome in Abwesenheit von Attacken
  (ja vs. nein)

Damit wurden insgesamt 440 Subgruppenanalysen durchgeführt. Die SAS-Tabellen der Subgruppenanalysen sind in diesem Anhang dargestellt. Der *Data Cut-Off* für die Subgruppenanalysen der Endpunkte nach der 6 Monate andauernden DB-Phase der ENVISION war der 31. Januar 2019. Die untenstehenden SAS-Tabellen wurden *post-hoc* zur Nutzenbewertung von Givosiran erstellt, obschon auch einige Subgruppenanalysen, z. B. für den zusammengesetzten Endpunkt der AAR, präspezifiziert und bis auf die Berechnung der p-Werte bereits im Studienbericht dargestellt wurden.

Die Darstellung und Anordnung der Subgruppenanalysen sind der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen. Dabei sind pro Tabelle alle Subgruppenanalysen in der oben gelisteten Reihenfolge der Subgruppenmerkmale je Endpunkt dargestellt.

Übersicht der dargestellten Tabellen im Anhang 4-G:

- Tabelle 4-113 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung im häuslichen Umfeld bedurften* (zusammengesetzter Endpunkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-114 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Hospitalisierung bedurften* (Einzelkomponente I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Notfallbehandlung bedurften* (Einzelkomponente II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurften* (Einzelkomponente III) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der täglichen Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-119 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der täglichen Erschöpfung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-121 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-122 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der täglichen Übelkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-123 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-124 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbrauch von Analgetika (Opioide und Nicht-Opioide)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-125 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbrauch von Opioiden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-126 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbrauch von Nicht-Opioiden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-127: (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-128 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der ALA-Konzentration im Urin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-129 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der PBG-Konzentration im Urin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität* (PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Physische Funktionsfähigkeit* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Physisch-bedingte Rollenfunktion* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-134 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Körperliche Schmerzen* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-135 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Vitalität* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität* (MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität – Mentale Gesundheit* (Einzelkomponente der MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität – Emotionale Rollenfunktion* (Einzelkomponente der MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität – Soziale Funktionalität* (Einzelkomponente der MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Reisen* (Frage 1 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-142 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Soziale Aktivitäten* (Frage 2 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Planung von Ereignissen* (Frage 3 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Haushaltsaktivitäten* (Frage 4 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-145 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität –Körperliche Aktivität* (Frage 5 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Zufriedenheit mit der aktuellen Porphyriebehandlung* (Frage 6 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Allgemeine Zufriedenheit mit der Porphyriebehandlung* (Frage 7 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-148 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Rückführung zu einem normalen Leben* (Frage 8 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-149 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE jeglichen Grades* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-150 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit milden UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-151 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit moderaten UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-152 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit schweren UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-153 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Abbruch der Studie führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

- Tabelle 4-156 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod geführt haben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-113 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Hospitalisierung, eine Notfallbehandlung oder eine Hämin-Verabreichung im häuslichen Umfeld bedurften* (zusammengesetzter Endpunkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization, urgent healthcare visits or IV hemin at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	n	25	22
		Total Number of Attacks	146	36
		Total Follow-up Time (years)	11.6	10.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	4 (16.0)	12 (54.5)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	21 (84.0)	10 (45.5)
		AAR	12.62	3.56
		95%-CI	(7.86, 20.25)	(2.00, 6.33)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.28
		95%-CI		(0.13, 0.59)
		p-value [1]		0.0009
	>=38	n	21	26
		Total Number of Attacks	151	54
		Total Follow-up Time (years)	9.6	12.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	4 (19.0)	12 (46.2)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	17 (81.0)	14 (53.8)
		AAR	15.66	4.45
		95%-CI	(9.03, 27.18)	(2.58, 7.66)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.28
		95%-CI		(0.13, 0.62)
		p-value [1]		0.0014

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization, urgent healthcare visits or IV hemin at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	n	41	43
		Total Number of Attacks	245	84
		Total Follow-up Time (years)	18.9	19.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	8 (19.5)	21 (48.8)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	33 (80.5)	22 (51.2)
		AAR	12.95	4.22
		95%-CI	(8.68, 19.32)	(2.75, 6.48)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.33
		95%-CI		(0.18, 0.59)
		p-value [1]		0.0002
	Male	n	5	5
		Total Number of Attacks	52	6
		Total Follow-up Time (years)	2.3	2.4
		Number of Patients with 0 Attack (%)	0 (0.0)	3 (60.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	5 (100)	2 (40.0)
		AAR	22.75	2.47
		95%-CI	(15.75, 32.86)	(1.07, 5.72)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.11
		95%-CI		(0.04, 0.27)
		p-value [1]		1.997E-06

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization, urgent healthcare visits or IV hemin at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	n	34	39
		Total Number of Attacks	217	73
		Total Follow-up Time (years)	15.7	18.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	8 (23.5)	20 (51.3)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	26 (76.5)	19 (48.7)
		AAR	13.85	4.02
		95%-CI	(8.70, 22.07)	(2.50, 6.48)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.29
		95%-CI		(0.15, 0.57)
		p-value [1]		0.0003
	Non-white	n	12	9
		Total Number of Attacks	80	17
		Total Follow-up Time (years)	5.5	4.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	0 (0.0)	4 (44.4)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	12 (100)	5 (55.6)
		AAR	14.46	4.11
		95%-CI	(8.74, 23.91)	(2.03, 8.34)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.28
		95%-CI		(0.12, 0.68)
		p-value [1]		0.0045

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization, urgent healthcare visits or IV hemin at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	n	18	16
		Total Number of Attacks	95	16
		Total Follow-up Time (years)	8.4	7.4
		Number of Patients with 0 Attack (%)	5 (27.8)	9 (56.3)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	13 (72.2)	7 (43.8)
		AAR	11.42	2.18
		95%-CI	(6.07, 21.48)	(0.98, 4.86)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.19
		95%-CI		(0.07, 0.53)
		p-value [1]		0.0015
	Other	n	28	32
		Total Number of Attacks	202	74
		Total Follow-up Time (years)	12.8	14.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	3 (10.7)	15 (46.9)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	25 (89.3)	17 (53.1)
		AAR	15.68	4.97
		95%-CI	(10.25, 23.98)	(3.20, 7.71)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.32
		95%-CI		(0.17, 0.58)
		p-value [1]		0.0002

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization, urgent healthcare visits or IV hemin at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	n	19	23
		Total Number of Attacks	166	56
		Total Follow-up Time (years)	8.7	10.8
		Number of Patients with 0 Attack (%)	3 (15.8)	10 (43.5)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	16 (84.2)	13 (56.5)
		AAR	18.96	5.21
		95%-CI	(11.29, 31.84)	(3.10, 8.78)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.27
		95%-CI		(0.13, 0.57)
		p-value [1]		0.0006
	Other	n	27	25
		Total Number of Attacks	131	34
		Total Follow-up Time (years)	12.5	11.6
		Number of Patients with 0 Attack (%)	5 (18.5)	14 (56.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	22 (81.5)	11 (44.0)
		AAR	10.52	2.96
		95%-CI	(6.53, 16.95)	(1.67, 5.24)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.28
		95%-CI		(0.13, 0.59)
		p-value [1]		0.0008

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization, urgent healthcare visits or IV hemin at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	n	26	28
		Total Number of Attacks	166	44
		Total Follow-up Time (years)	12.0	13.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	2 (7.7)	16 (57.1)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	24 (92.3)	12 (42.9)
		AAR	13.83	3.39
		95%-CI	(8.71, 21.94)	(2.03, 5.67)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.25
		95%-CI		(0.12, 0.49)
		p-value [1]		6.673E-05
	>=25	n	20	20
		Total Number of Attacks	131	46
		Total Follow-up Time (years)	9.2	9.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	6 (30.0)	8 (40.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	14 (70.0)	12 (60.0)
		AAR	14.24	4.94
		95%-CI	(8.03, 25.26)	(2.66, 9.18)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.35
		95%-CI		(0.15, 0.81)
		p-value [1]		0.0139

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization, urgent healthcare visits or IV hemin at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	n	28	28
		Total Number of Attacks	111	42
		Total Follow-up Time (years)	12.9	13.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	7 (25.0)	15 (53.6)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	21 (75.0)	13 (46.4)
		AAR	8.61	3.21
		95%-CI	(5.30, 13.99)	(1.87, 5.52)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.37
		95%-CI		(0.18, 0.77)
		p-value [1]		0.0078
	Yes	n	18	20
		Total Number of Attacks	186	48
		Total Follow-up Time (years)	8.3	9.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	1 (5.6)	9 (45.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	17 (94.4)	11 (55.0)
		AAR	22.40	5.20
		95%-CI	(14.04, 35.76)	(3.13, 8.65)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.23
		95%-CI		(0.12, 0.46)
		p-value [1]		3.402E-05

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization, urgent healthcare visits or IV hemin at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	n	25	24
		Total Number of Attacks	79	17
		Total Follow-up Time (years)	11.5	11.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	8 (32.0)	16 (66.7)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	17 (68.0)	8 (33.3)
		AAR	6.87	1.55
		95%-CI	(3.92, 12.05)	(0.76, 3.15)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.23
		95%-CI		(0.09, 0.56)
		p-value [1]		0.0013
	High	n	21	24
		Total Number of Attacks	218	73
		Total Follow-up Time (years)	9.7	11.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	0 (0.0)	8 (33.3)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	21 (100)	16 (66.7)
		AAR	22.50	6.51
		95%-CI	(16.16, 31.34)	(4.52, 9.38)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.29
		95%-CI		(0.18, 0.47)
		p-value [1]		8.129E-07

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization, urgent healthcare visits or IV hemin at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	n	33	34
		Total Number of Attacks	227	55
		Total Follow-up Time (years)	15.2	15.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	5 (15.2)	17 (50.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	28 (84.8)	17 (50.0)
		AAR	14.92	3.47
		95%-CI	(10.04, 22.17)	(2.21, 5.47)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.23
		95%-CI		(0.13, 0.43)
		p-value [1]		2.094E-06
	Yes	n	13	14
		Total Number of Attacks	70	35
		Total Follow-up Time (years)	6.0	6.5
		Number of Patients with 0 Attack (%)	3 (23.1)	7 (50.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	10 (76.9)	7 (50.0)
		AAR	11.69	5.42
		95%-CI	(5.35, 25.55)	(2.46, 11.95)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.46
		95%-CI		(0.15, 1.41)
		p-value [1]		0.1752

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization, urgent healthcare visits or IV hemin at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	n	20	25
		Total Number of Attacks	161	34
		Total Follow-up Time (years)	9.3	11.7
		Number of Patients with 0 Attack (%)	2 (10.0)	14 (56.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	18 (90.0)	11 (44.0)
		AAR	17.34	2.91
		95%-CI	(10.26, 29.31)	(1.66, 5.09)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.17
		95%-CI		(0.08, 0.36)
		p-value [1]		5.128E-06
	Yes	n	26	23
		Total Number of Attacks	136	56
		Total Follow-up Time (years)	11.9	10.7
		Number of Patients with 0 Attack (%)	6 (23.1)	10 (43.5)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	20 (76.9)	13 (56.5)
		AAR	11.44	5.28
		95%-CI	(7.08, 18.47)	(3.06, 9.09)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.46
		95%-CI		(0.22, 0.95)
		p-value [1]		0.0365

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Tabelle 4-114 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Hospitalisierung bedurften* (Einzelkomponente I) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	n	25	22
		Total Number of Attacks	28	25
		Total Follow-up Time (years)	11.6	10.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	7 (28.0)	14 (63.6)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	18 (72.0)	8 (36.4)
		AAR	2.42	2.47
		95%-CI	(1.38, 4.25)	(1.36, 4.49)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		1.02
		95%-CI		(0.45, 2.32)
		p-value [1]		0.9591
	>=38	n	21	26
		Total Number of Attacks	41	25
		Total Follow-up Time (years)	9.6	12.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	11 (52.4)	19 (73.1)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	10 (47.6)	7 (26.9)
		AAR	4.30	2.06
		95%-CI	(1.71, 10.77)	(0.86, 4.93)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.48
		95%-CI		(0.14, 1.70)
		p-value [1]		0.2561

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	n	41	43
		Total Number of Attacks	59	49
		Total Follow-up Time (years)	18.9	19.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	16 (39.0)	29 (67.4)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	25 (61.0)	14 (32.6)
		AAR	3.13	2.47
		95%-CI	(1.84, 5.33)	(1.45, 4.20)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.79
		95%-CI		(0.37, 1.67)
		p-value [1]		0.5314
	Male	n	5	5
		Total Number of Attacks	10	1
		Total Follow-up Time (years)	2.3	2.4
		Number of Patients with 0 Attack (%)	2 (40.0)	4 (80.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	3 (60.0)	1 (20.0)
		AAR	4.44	0.42
		95%-CI	(1.17, 16.87)	(0.04, 4.13)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.09
		95%-CI		(0.01, 1.33)
		p-value [1]		0.0807

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	n	34	39
		Total Number of Attacks	53	42
		Total Follow-up Time (years)	15.7	18.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	16 (47.1)	27 (69.2)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	18 (52.9)	12 (30.8)
		AAR	3.41	2.33
		95%-CI	(1.78, 6.55)	(1.24, 4.37)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.68
		95%-CI		(0.28, 1.69)
		p-value [1]		0.4071
	Non-white	n	12	9
		Total Number of Attacks	16	8
		Total Follow-up Time (years)	5.5	4.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	2 (16.7)	6 (66.7)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	10 (83.3)	3 (33.3)
		AAR	2.90	1.93
		95%-CI	(1.45, 5.78)	(0.79, 4.72)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.67
		95%-CI		(0.22, 2.06)
		p-value [1]		0.4820

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	n	18	16
		Total Number of Attacks	13	6
		Total Follow-up Time (years)	8.4	7.4
		Number of Patients with 0 Attack (%)	11 (61.1)	12 (75.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	7 (38.9)	4 (25.0)
		AAR	1.56	0.81
		95%-CI	(0.70, 3.47)	(0.29, 2.24)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.52
		95%-CI		(0.14, 1.90)
		p-value [1]		0.3240
	Other	n	28	32
		Total Number of Attacks	56	44
		Total Follow-up Time (years)	12.8	14.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	7 (25.0)	21 (65.6)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	21 (75.0)	11 (34.4)
		AAR	4.38	2.97
		95%-CI	(2.42, 7.93)	(1.66, 5.29)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.68
		95%-CI		(0.30, 1.55)
		p-value [1]		0.3555

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	n	19	23
		Total Number of Attacks	45	31
		Total Follow-up Time (years)	8.7	10.8
		Number of Patients with 0 Attack (%)	6 (31.6)	14 (60.9)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	13 (68.4)	9 (39.1)
		AAR	5.21	2.90
		95%-CI	(2.50, 10.86)	(1.43, 5.88)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.56
		95%-CI		(0.20, 1.55)
		p-value [1]		0.2613
	Other	n	27	25
		Total Number of Attacks	24	19
		Total Follow-up Time (years)	12.5	11.6
		Number of Patients with 0 Attack (%)	12 (44.4)	19 (76.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	15 (55.6)	6 (24.0)
		AAR	1.92	1.65
		95%-CI	(1.00, 3.70)	(0.82, 3.33)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.86
		95%-CI		(0.33, 2.24)
		p-value [1]		0.7538

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	n	26	28
		Total Number of Attacks	45	23
		Total Follow-up Time (years)	12.0	13.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	8 (30.8)	20 (71.4)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	18 (69.2)	8 (28.6)
		AAR	3.78	1.79
		95%-CI	(2.03, 7.02)	(0.92, 3.48)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.47
		95%-CI		(0.19, 1.18)
		p-value [1]		0.1074
	>=25	n	20	20
		Total Number of Attacks	24	27
		Total Follow-up Time (years)	9.2	9.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	10 (50.0)	13 (65.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	10 (50.0)	7 (35.0)
		AAR	2.62	2.89
		95%-CI	(1.15, 6.01)	(1.28, 6.56)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		1.10
		95%-CI		(0.34, 3.53)
		p-value [1]		0.8692

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	n	28	28
		Total Number of Attacks	40	32
		Total Follow-up Time (years)	12.9	13.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	11 (39.3)	19 (67.9)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	17 (60.7)	9 (32.1)
		AAR	3.12	2.46
		95%-CI	(1.63, 5.94)	(1.26, 4.77)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.79
		95%-CI		(0.31, 1.99)
		p-value [1]		0.6156
	Yes	n	18	20
		Total Number of Attacks	29	18
		Total Follow-up Time (years)	8.3	9.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	7 (38.9)	14 (70.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	11 (61.1)	6 (30.0)
		AAR	3.53	1.96
		95%-CI	(1.58, 7.87)	(0.86, 4.45)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.56
		95%-CI		(0.18, 1.75)
		p-value [1]		0.3158

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	n	25	24
		Total Number of Attacks	23	8
		Total Follow-up Time (years)	11.5	11.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	12 (48.0)	20 (83.3)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	13 (52.0)	4 (16.7)
		AAR	2.00	0.73
		95%-CI	(1.03, 3.89)	(0.30, 1.75)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.36
		95%-CI		(0.12, 1.09)
		p-value [1]		0.0711
	High	n	21	24
		Total Number of Attacks	46	42
		Total Follow-up Time (years)	9.7	11.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	6 (28.6)	13 (54.2)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	15 (71.4)	11 (45.8)
		AAR	4.79	3.76
		95%-CI	(2.51, 9.14)	(2.03, 6.99)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.79
		95%-CI		(0.32, 1.92)
		p-value [1]		0.5968

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	n	33	34
		Total Number of Attacks	53	38
		Total Follow-up Time (years)	15.2	15.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	11 (33.3)	23 (67.6)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	22 (66.7)	11 (32.4)
		AAR	3.51	2.40
		95%-CI	(2.00, 6.18)	(1.34, 4.31)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.68
		95%-CI		(0.30, 1.54)
		p-value [1]		0.3611
	Yes	n	13	14
		Total Number of Attacks	16	12
		Total Follow-up Time (years)	6.0	6.5
		Number of Patients with 0 Attack (%)	7 (53.8)	10 (71.4)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	6 (46.2)	4 (28.6)
		AAR	2.68	1.88
		95%-CI	(0.90, 7.99)	(0.63, 5.63)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.70
		95%-CI		(0.15, 3.30)
		p-value [1]		0.6525

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring hospitalization During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	n	20	25
		Total Number of Attacks	24	13
		Total Follow-up Time (years)	9.3	11.7
		Number of Patients with 0 Attack (%)	6 (30.0)	19 (76.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	14 (70.0)	6 (24.0)
		AAR	2.59	1.11
		95%-CI	(1.36, 4.94)	(0.55, 2.26)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.43
		95%-CI		(0.16, 1.12)
		p-value [1]		0.0829
	Yes	n	26	23
		Total Number of Attacks	45	37
		Total Follow-up Time (years)	11.9	10.7
		Number of Patients with 0 Attack (%)	12 (46.2)	14 (60.9)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	14 (53.8)	9 (39.1)
		AAR	3.80	3.49
		95%-CI	(1.90, 7.63)	(1.66, 7.35)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.92
		95%-CI		(0.33, 2.54)
		p-value [1]		0.8693

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Notfallbehandlung bedurften* (Einzelkomponente II) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring urgent healthcare visits During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	n	25	22
		Total Number of Attacks	106	8
		Total Follow-up Time (years)	11.6	10.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	8 (32.0)	16 (72.7)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	17 (68.0)	6 (27.3)
		AAR	9.17	0.79
		95%-CI	(5.29, 15.90)	(0.33, 1.91)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.09
		95%-CI		(0.03, 0.24)
		p-value [1]		3.994E-06
	>=38	n	21	26
		Total Number of Attacks	90	29
		Total Follow-up Time (years)	9.6	12.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	8 (38.1)	17 (65.4)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	13 (61.9)	9 (34.6)
		AAR	9.32	2.38
		95%-CI	(4.41, 19.69)	(1.13, 5.00)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.26
		95%-CI		(0.09, 0.73)
		p-value [1]		0.0112

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring urgent healthcare visits During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	n	41	43
		Total Number of Attacks	154	35
		Total Follow-up Time (years)	18.9	19.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	16 (39.0)	29 (67.4)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	25 (61.0)	14 (32.6)
		AAR	8.14	1.76
		95%-CI	(4.80, 13.80)	(0.97, 3.18)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.22
		95%-CI		(0.10, 0.48)
		p-value [1]		0.0002
	Male	n	5	5
		Total Number of Attacks	42	2
		Total Follow-up Time (years)	2.3	2.4
		Number of Patients with 0 Attack (%)	0 (0.0)	4 (80.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	5 (100)	1 (20.0)
		AAR	18.40	0.82
		95%-CI	(13.38, 25.30)	(0.21, 3.31)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.04
		95%-CI		(0.01, 0.19)
		p-value [1]		1.953E-05

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring urgent healthcare visits During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	n	34	39
		Total Number of Attacks	132	31
		Total Follow-up Time (years)	15.7	18.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	15 (44.1)	28 (71.8)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	19 (55.9)	11 (28.2)
		AAR	8.42	1.70
		95%-CI	(4.48, 15.83)	(0.87, 3.31)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.20
		95%-CI		(0.08, 0.51)
		p-value [1]		0.0006
	Non-white	n	12	9
		Total Number of Attacks	64	6
		Total Follow-up Time (years)	5.5	4.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	1 (8.3)	5 (55.6)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	11 (91.7)	4 (44.4)
		AAR	11.56	1.46
		95%-CI	(6.30, 21.21)	(0.52, 4.06)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.13
		95%-CI		(0.04, 0.41)
		p-value [1]		0.0007

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring urgent healthcare visits During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	n	18	16
		Total Number of Attacks	70	10
		Total Follow-up Time (years)	8.4	7.4
		Number of Patients with 0 Attack (%)	8 (44.4)	9 (56.3)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	10 (55.6)	7 (43.8)
		AAR	8.43	1.36
		95%-CI	(4.08, 17.41)	(0.52, 3.54)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.16
		95%-CI		(0.05, 0.54)
		p-value [1]		0.0029
	Other	n	28	32
		Total Number of Attacks	126	27
		Total Follow-up Time (years)	12.8	14.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	8 (28.6)	24 (75.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	20 (71.4)	8 (25.0)
		AAR	9.75	1.80
		95%-CI	(5.30, 17.94)	(0.93, 3.50)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.18
		95%-CI		(0.07, 0.45)
		p-value [1]		0.0002

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring urgent healthcare visits During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	n	19	23
		Total Number of Attacks	101	22
		Total Follow-up Time (years)	8.7	10.8
		Number of Patients with 0 Attack (%)	6 (31.6)	18 (78.3)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	13 (68.4)	5 (21.7)
		AAR	11.49	2.03
		95%-CI	(5.04, 26.17)	(0.88, 4.70)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.18
		95%-CI		(0.05, 0.57)
		p-value [1]		0.0038
	Other	n	27	25
		Total Number of Attacks	95	15
		Total Follow-up Time (years)	12.5	11.6
		Number of Patients with 0 Attack (%)	10 (37.0)	15 (60.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	17 (63.0)	10 (40.0)
		AAR	7.65	1.30
		95%-CI	(4.44, 13.17)	(0.63, 2.71)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.17
		95%-CI		(0.07, 0.42)
		p-value [1]		0.0001

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring urgent healthcare visits During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	n	26	28
		Total Number of Attacks	109	18
		Total Follow-up Time (years)	12.0	13.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	7 (26.9)	21 (75.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	19 (73.1)	7 (25.0)
		AAR	9.06	1.37
		95%-CI	(5.01, 16.39)	(0.67, 2.80)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.15
		95%-CI		(0.06, 0.38)
		p-value [1]		6.699E-05
	>=25	n	20	20
		Total Number of Attacks	87	19
		Total Follow-up Time (years)	9.2	9.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	9 (45.0)	12 (60.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	11 (55.0)	8 (40.0)
		AAR	9.47	2.05
		95%-CI	(4.49, 19.98)	(0.88, 4.77)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.22
		95%-CI		(0.07, 0.67)
		p-value [1]		0.0078

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring urgent healthcare visits During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	n	28	28
		Total Number of Attacks	51	7
		Total Follow-up Time (years)	12.9	13.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	13 (46.4)	23 (82.1)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	15 (53.6)	5 (17.9)
		AAR	3.96	0.53
		95%-CI	(2.22, 7.05)	(0.22, 1.30)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.13
		95%-CI		(0.05, 0.39)
		p-value [1]		0.0002
	Yes	n	18	20
		Total Number of Attacks	145	30
		Total Follow-up Time (years)	8.3	9.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	3 (16.7)	10 (50.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	15 (83.3)	10 (50.0)
		AAR	17.45	3.24
		95%-CI	(10.11, 30.10)	(1.76, 5.96)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.19
		95%-CI		(0.08, 0.42)
		p-value [1]		5.519E-05

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring urgent healthcare visits During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	n	25	24
		Total Number of Attacks	52	9
		Total Follow-up Time (years)	11.5	11.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	12 (48.0)	18 (75.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	13 (52.0)	6 (25.0)
		AAR	4.52	0.82
		95%-CI	(2.34, 8.74)	(0.33, 2.00)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.18
		95%-CI		(0.06, 0.55)
		p-value [1]		0.0025
	High	n	21	24
		Total Number of Attacks	144	28
		Total Follow-up Time (years)	9.7	11.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	4 (19.0)	15 (62.5)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	17 (81.0)	9 (37.5)
		AAR	14.84	2.49
		95%-CI	(8.39, 26.26)	(1.32, 4.67)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.17
		95%-CI		(0.07, 0.39)
		p-value [1]		3.840E-05

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring urgent healthcare visits During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks (yes vs. no)	No	Total number of Attacks; n	158	14
		Number of Patients with 0 Attacks; n/N (%)	10/ 33 (30.3)	25/ 34 (73.5)
		AAR	10.37	0.88
		95%-CI	(6.39, 16.82)	(0.44, 1.76)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.08
		95%-CI		(0.04, 0.20)
		p-value [1]		1.042E-08
	Yes	Total number of Attacks; n	38	23
		Number of Patients with 0 Attacks; n/N (%)	6/ 13 (46.2)	8/ 14 (57.1)
		AAR	6.37	3.54
		95%-CI	(2.40, 16.90)	(1.33, 9.42)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.56
		95%-CI		(0.14, 2.21)
		p-value [1]		0.4051

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring urgent healthcare visits During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	n	20	25
		Total Number of Attacks	133	21
		Total Follow-up Time (years)	9.3	11.7
		Number of Patients with 0 Attack (%)	4 (20.0)	16 (64.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	16 (80.0)	9 (36.0)
		AAR	14.32	1.79
		95%-CI	(7.81, 26.26)	(0.91, 3.52)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.13
		95%-CI		(0.05, 0.31)
		p-value [1]		7.024E-06
	Yes	n	26	23
		Total Number of Attacks	63	16
		Total Follow-up Time (years)	11.9	10.7
		Number of Patients with 0 Attack (%)	12 (46.2)	17 (73.9)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	14 (53.8)	6 (26.1)
		AAR	5.32	1.50
		95%-CI	(2.70, 10.49)	(0.65, 3.46)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.28
		95%-CI		(0.10, 0.83)
		p-value [1]		0.0212

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Auftreten von Prüfart-bestätigten akuten Krankheitsattacken, die einer Verabreichung von Hämin im häuslichen Umfeld bedurften* (Einzelkomponente III) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring IV hemin administration at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	n	25	22
		Total Number of Attacks	12	3
		Total Follow-up Time (years)	11.6	10.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	24 (96.0)	21 (95.5)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	1 (4.0)	1 (4.5)
		AAR	1.03	0.29
		95%-CI	(0.04, 26.57)	(0.01, 10.78)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.29
		95%-CI		(0.00, 36.82)
		p-value [1]		0.6146
	>=38	n	21	26
		Total Number of Attacks	20	0
		Total Follow-up Time (years)	9.6	12.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	19 (90.5)	26 (100)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	2 (9.5)	0 (0.0)
		AAR	2.05	0.00
		95%-CI	(0.16, 25.86)	(0.00, NA)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.00
		95%-CI		(0.00, NA)
		p-value [1]		0.9999

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring IV hemin administration at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	n	41	43
		Total Number of Attacks	32	0
		Total Follow-up Time (years)	18.9	19.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	38 (92.7)	43 (100)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	3 (7.3)	0 (0.0)
		AAR	1.67	0.00
		95%-CI	(0.20, 13.93)	(0.00, NA)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.00
		95%-CI		(0.00, NA)
		p-value [1]		0.9999
	Male	n	5	5
		Total Number of Attacks	0	3
		Total Follow-up Time (years)	2.3	2.4
		Number of Patients with 0 Attack (%)	5 (100)	4 (80.0)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	0 (0.0)	1 (20.0)
		AAR	0.00	1.29
		95%-CI	(0.00, 0.00)	(0.10, 17.29)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		NA
		95%-CI		(NA, NA)
		p-value [1]		NA

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring IV hemin administration at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	n	34	39
		Total Number of Attacks	32	0
		Total Follow-up Time (years)	15.7	18.2
		Number of Patients with 0 Attack (%)	31 (91.2)	39 (100)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	3 (8.8)	0 (0.0)
		AAR	2.02	0.00
		95%-CI	(0.25, 16.51)	(0.00, NA)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.00
		95%-CI		(0.00, NA)
		p-value [1]		0.9999
	Non-white	n	12	9
		Total Number of Attacks	0	3
		Total Follow-up Time (years)	5.5	4.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	12 (100)	8 (88.9)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	0 (0.0)	1 (11.1)
		AAR	0.00	0.72
		95%-CI	(0.00, 0.00)	(0.05, 10.94)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		NA
		95%-CI		(NA, NA)
		p-value [1]		NA

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring IV hemin administration at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	n	18	16
		Total Number of Attacks	12	0
		Total Follow-up Time (years)	8.4	7.4
		Number of Patients with 0 Attack (%)	17 (94.4)	16 (100)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	1 (5.6)	0 (0.0)
		AAR	1.42	0.00
		95%-CI	(0.03, 61.96)	(0.00, NA)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.00
		95%-CI		(0.00, NA)
		p-value [1]		0.9999
	Other	n	28	32
		Total Number of Attacks	20	3
		Total Follow-up Time (years)	12.8	14.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	26 (92.9)	31 (96.9)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	2 (7.1)	1 (3.1)
		AAR	1.53	0.20
		95%-CI	(0.11, 21.73)	(0.01, 3.00)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.13
		95%-CI		(0.00, 5.78)
		p-value [1]		0.2937

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring IV hemin administration at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	n	19	23
		Total Number of Attacks	20	3
		Total Follow-up Time (years)	8.7	10.8
		Number of Patients with 0 Attack (%)	17 (89.5)	22 (95.7)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	2 (10.5)	1 (4.3)
		AAR	2.26	0.28
		95%-CI	(0.16, 31.50)	(0.02, 3.86)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.12
		95%-CI		(0.00, 5.11)
		p-value [1]		0.2715
	Other	n	27	25
		Total Number of Attacks	12	0
		Total Follow-up Time (years)	12.5	11.6
		Number of Patients with 0 Attack (%)	26 (96.3)	25 (100)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	1 (3.7)	0 (0.0)
		AAR	0.95	0.00
		95%-CI	(0.02, 42.78)	(0.00, NA)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.00
		95%-CI		(0.00, NA)
		p-value [1]		0.9999

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring IV hemin administration at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	n	26	28
		Total Number of Attacks	12	3
		Total Follow-up Time (years)	12.0	13.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	25 (96.2)	27 (96.4)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	1 (3.8)	1 (3.6)
		AAR	0.99	0.23
		95%-CI	(0.03, 28.80)	(0.01, 6.93)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.23
		95%-CI		(0.00, 28.22)
		p-value [1]		0.5530
	>=25	n	20	20
		Total Number of Attacks	20	0
		Total Follow-up Time (years)	9.2	9.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	18 (90.0)	20 (100)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	2 (10.0)	0 (0.0)
		AAR	2.15	0.00
		95%-CI	(0.17, 27.08)	(0.00, NA)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.00
		95%-CI		(0.00, NA)
		p-value [1]		0.9999

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring IV hemin administration at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	n	28	28
		Total Number of Attacks	20	3
		Total Follow-up Time (years)	12.9	13.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	26 (92.9)	27 (96.4)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	2 (7.1)	1 (3.6)
		AAR	1.53	0.23
		95%-CI	(0.11, 20.72)	(0.01, 3.82)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.15
		95%-CI		(0.00, 6.92)
		p-value [1]		0.3326
	Yes	n	18	20
		Total Number of Attacks	12	0
		Total Follow-up Time (years)	8.3	9.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	17 (94.4)	20 (100)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	1 (5.6)	0 (0.0)
		AAR	1.42	0.00
		95%-CI	(0.03, 61.50)	(0.00, NA)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.00
		95%-CI		(0.00, NA)
		p-value [1]		0.9999

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring IV hemin administration at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	n	25	24
		Total Number of Attacks	4	0
		Total Follow-up Time (years)	11.5	11.1
		Number of Patients with 0 Attack (%)	24 (96.0)	24 (100)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	1 (4.0)	0 (0.0)
		AAR	0.34	0.00
		95%-CI	(0.02, 7.34)	(0.00, NA)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.00
		95%-CI		(0.00, NA)
		p-value [1]		0.9999
	High	n	21	24
		Total Number of Attacks	28	3
		Total Follow-up Time (years)	9.7	11.3
		Number of Patients with 0 Attack (%)	19 (90.5)	23 (95.8)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	2 (9.5)	1 (4.2)
		AAR	2.86	0.27
		95%-CI	(0.19, 43.22)	(0.02, 4.26)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.09
		95%-CI		(0.00, 4.53)
		p-value [1]		0.2320

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring IV hemin administration at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	n	33	34
		Total Number of Attacks	16	3
		Total Follow-up Time (years)	15.2	15.9
		Number of Patients with 0 Attack (%)	31 (93.9)	33 (97.1)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	2 (6.1)	1 (2.9)
		AAR	1.04	0.19
		95%-CI	(0.08, 13.33)	(0.01, 2.88)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.18
		95%-CI		(0.00, 7.65)
		p-value [1]		0.3733
	Yes	n	13	14
		Total Number of Attacks	16	0
		Total Follow-up Time (years)	6.0	6.5
		Number of Patients with 0 Attack (%)	12 (92.3)	14 (100)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	1 (7.7)	0 (0.0)
		AAR	2.64	0.00
		95%-CI	(0.05, 129.78)	(0.00, NA)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.00
		95%-CI		(0.00, NA)
		p-value [1]		0.9999

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Rate of Attack requiring IV hemin administration at home During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	n	20	25
		Total Number of Attacks	4	0
		Total Follow-up Time (years)	9.3	11.7
		Number of Patients with 0 Attack (%)	19 (95.0)	25 (100)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	1 (5.0)	0 (0.0)
		AAR	0.43	0.00
		95%-CI	(0.02, 9.04)	(0.00, NA)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.00
		95%-CI		(0.00, NA)
		p-value [1]		0.9999
	Yes	n	26	23
		Total Number of Attacks	28	3
		Total Follow-up Time (years)	11.9	10.7
		Number of Patients with 0 Attack (%)	24 (92.3)	22 (95.7)
		Number of Patients with at least 1 Attack (%)	2 (7.7)	1 (4.3)
		AAR	2.31	0.28
		95%-CI	(0.16, 32.42)	(0.01, 5.68)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.12
		95%-CI		(0.00, 6.66)
		p-value [1]		0.3027

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	n	25	22
		Total Number of Days of Hemin Use	298	97
		Total Follow-up Time (years)	11.6	10.2
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	7 (28.0)	14 (63.6)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	18 (72.0)	8 (36.4)
		AAR	25.67	9.63
		95%-CI	(12.00, 54.91)	(4.22, 21.98)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.38
		95%-CI		(0.12, 1.15)
		p-value [1]		0.0868
	>=38	n	21	26
		Total Number of Days of Hemin Use	289	130
		Total Follow-up Time (years)	9.6	12.2
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	5 (23.8)	12 (46.2)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	16 (76.2)	14 (53.8)
		AAR	30.13	10.68
		95%-CI	(14.98, 60.60)	(5.62, 20.31)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.35
		95%-CI		(0.14, 0.92)
		p-value [1]		0.0322

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der benötigten Verabreichungen von Hämin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	n	25	22
		Total Number of Days of Hemin Use	298	97
		Total Follow-up Time (years)	11.6	10.2
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	7 (28.0)	14 (63.6)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	18 (72.0)	8 (36.4)
		AAR	25.67	9.63
		95%-CI	(12.00, 54.91)	(4.22, 21.98)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.38
		95%-CI		(0.12, 1.15)
		p-value [1]		0.0868
	>=38	n	21	26
		Total Number of Days of Hemin Use	289	130
		Total Follow-up Time (years)	9.6	12.2
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	5 (23.8)	12 (46.2)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	16 (76.2)	14 (53.8)
		AAR	30.13	10.68
		95%-CI	(14.98, 60.60)	(5.62, 20.31)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.35
		95%-CI		(0.14, 0.92)
		p-value [1]		0.0322

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	n	41	43
		Total Number of Days of Hemin Use	496	218
		Total Follow-up Time (years)	18.9	19.9
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	11 (26.8)	23 (53.5)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	30 (73.2)	20 (46.5)
		AAR	26.19	10.96
		95%-CI	(15.03, 45.62)	(6.31, 19.02)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.42
		95%-CI		(0.19, 0.92)
		p-value [1]		0.0291
	Male	n	5	5
		Total Number of Days of Hemin Use	91	9
		Total Follow-up Time (years)	2.3	2.4
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	1 (20.0)	3 (60.0)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	4 (80.0)	2 (40.0)
		AAR	40.16	3.67
		95%-CI	(13.97, 115.46)	(1.08, 12.49)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.09
		95%-CI		(0.02, 0.46)
		p-value [1]		0.0037

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	n	34	39
		Total Number of Days of Hemin Use	484	188
		Total Follow-up Time (years)	15.7	18.2
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	9 (26.5)	21 (53.8)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	25 (73.5)	18 (46.2)
		AAR	30.88	10.37
		95%-CI	(16.90, 56.43)	(5.84, 18.42)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.34
		95%-CI		(0.15, 0.77)
		p-value [1]		0.0102
	Non-white	n	12	9
		Total Number of Days of Hemin Use	103	39
		Total Follow-up Time (years)	5.5	4.1
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	3 (25.0)	5 (55.6)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	9 (75.0)	4 (44.4)
		AAR	18.70	9.45
		95%-CI	(7.10, 49.29)	(3.02, 29.57)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.51
		95%-CI		(0.11, 2.26)
		p-value [1]		0.3715

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	n	18	16
		Total Number of Days of Hemin Use	233	26
		Total Follow-up Time (years)	8.4	7.4
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	7 (38.9)	10 (62.5)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	11 (61.1)	6 (37.5)
		AAR	27.99	3.59
		95%-CI	(11.31, 69.30)	(1.29, 10.02)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.13
		95%-CI		(0.03, 0.50)
		p-value [1]		0.0033
	Other	n	28	32
		Total Number of Days of Hemin Use	354	201
		Total Follow-up Time (years)	12.8	14.9
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	5 (17.9)	16 (50.0)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	23 (82.1)	16 (50.0)
		AAR	27.52	13.50
		95%-CI	(15.10, 50.17)	(7.63, 23.87)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.49
		95%-CI		(0.21, 1.12)
		p-value [1]		0.0916

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	n	19	23
		Total Number of Days of Hemin Use	290	139
		Total Follow-up Time (years)	8.7	10.8
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	3 (15.8)	10 (43.5)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	16 (84.2)	13 (56.5)
		AAR	33.14	12.93
		95%-CI	(17.20, 63.87)	(7.03, 23.81)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.39
		95%-CI		(0.16, 0.96)
		p-value [1]		0.0395
	Other	n	27	25
		Total Number of Days of Hemin Use	297	88
		Total Follow-up Time (years)	12.5	11.6
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	9 (33.3)	16 (64.0)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	18 (66.7)	9 (36.0)
		AAR	23.88	7.68
		95%-CI	(10.99, 51.87)	(3.37, 17.51)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.32
		95%-CI		(0.10, 1.00)
		p-value [1]		0.0494

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	n	26	28
		Total Number of Days of Hemin Use	317	116
		Total Follow-up Time (years)	12.0	13.1
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	6 (23.1)	16 (57.1)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	20 (76.9)	12 (42.9)
		AAR	26.50	9.01
		95%-CI	(13.35, 52.61)	(4.58, 17.73)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.34
		95%-CI		(0.13, 0.89)
		p-value [1]		0.0282
	>=25	n	20	20
		Total Number of Days of Hemin Use	270	111
		Total Follow-up Time (years)	9.2	9.3
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	6 (30.0)	10 (50.0)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	14 (70.0)	10 (50.0)
		AAR	29.27	11.86
		95%-CI	(13.46, 63.66)	(5.38, 26.13)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.41
		95%-CI		(0.13, 1.23)
		p-value [1]		0.1101

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	n	28	28
		Total Number of Days of Hemin Use	285	111
		Total Follow-up Time (years)	12.9	13.1
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	10 (35.7)	17 (60.7)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	18 (64.3)	11 (39.3)
		AAR	22.12	8.47
		95%-CI	(10.27, 47.65)	(3.88, 18.49)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.38
		95%-CI		(0.13, 1.14)
		p-value [1]		0.0856
	Yes	n	18	20
		Total Number of Days of Hemin Use	302	116
		Total Follow-up Time (years)	8.3	9.3
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	2 (11.1)	9 (45.0)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	16 (88.9)	11 (55.0)
		AAR	36.40	12.62
		95%-CI	(19.24, 68.84)	(6.77, 23.51)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.35
		95%-CI		(0.14, 0.85)
		p-value [1]		0.0198

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	n	25	24
		Total Number of Days of Hemin Use	198	30
		Total Follow-up Time (years)	11.5	11.1
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	10 (40.0)	17 (70.8)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	15 (60.0)	7 (29.2)
		AAR	17.18	2.73
		95%-CI	(7.82, 37.76)	(1.15, 6.51)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.16
		95%-CI		(0.05, 0.51)
		p-value [1]		0.0021
	High	n	21	24
		Total Number of Days of Hemin Use	389	197
		Total Follow-up Time (years)	9.7	11.3
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	2 (9.5)	9 (37.5)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	19 (90.5)	15 (62.5)
		AAR	40.23	17.65
		95%-CI	(22.63, 71.51)	(10.20, 30.53)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.44
		95%-CI		(0.20, 0.97)
		p-value [1]		0.0421

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	n	33	34
		Total Number of Days of Hemin Use	422	156
		Total Follow-up Time (years)	15.2	15.9
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	9 (27.3)	18 (52.9)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	24 (72.7)	16 (47.1)
		AAR	27.83	9.85
		95%-CI	(15.28, 50.71)	(5.38, 18.02)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.35
		95%-CI		(0.15, 0.83)
		p-value [1]		0.0168
	Yes	n	13	14
		Total Number of Days of Hemin Use	165	71
		Total Follow-up Time (years)	6.0	6.5
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	3 (23.1)	8 (57.1)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	10 (76.9)	6 (42.9)
		AAR	27.37	11.04
		95%-CI	(10.06, 74.50)	(4.14, 29.46)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.40
		95%-CI		(0.10, 1.64)
		p-value [1]		0.2044

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Subgroup of Annualized Days of hemin use During the 6-month DB Period
AHP Patients (FAS)

Subgroup	Category		Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	n	20	25
		Total Number of Days of Hemin Use	223	78
		Total Follow-up Time (years)	9.3	11.7
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	5 (25.0)	14 (56.0)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	15 (75.0)	11 (44.0)
		AAR	23.96	6.67
		95%-CI	(11.36, 50.52)	(3.33, 13.35)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.28
		95%-CI		(0.10, 0.77)
		p-value [1]		0.0139
	Yes	n	26	23
		Total Number of Days of Hemin Use	364	149
		Total Follow-up Time (years)	11.9	10.7
		Number of Patients with 0 Day of Hemin use (%)	7 (26.9)	12 (52.2)
		Number of Patients with at least 1 Day of Hemin Use (%)	19 (73.1)	11 (47.8)
		AAR	30.59	14.03
		95%-CI	(15.33, 61.02)	(6.67, 29.51)
		Rate Ratio (Givosiran vs Placebo)		0.46
		95%-CI		(0.17, 1.27)
		p-value [1]		0.1323

[1] p-value is from Negative Binomial Model.

Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der täglichen Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline Weekly Mean Score	n	25	22
			Mean (SD)	3.700 (2.130)	2.696 (2.481)
			SEM	0.426	0.529
			Median	3.571	2.143
			Q1, Q3	2.143, 6.000	1.000, 3.571
			Min, Max	0.00, 7.29	0.00, 7.75
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	25	22
			Mean (SD)	0.020 (1.202)	-0.080 (0.888)
			SEM	0.240	0.189
			Median	-0.162	-0.033
			Q1, Q3	-0.885, 0.470	-0.825, 0.538
			Min, Max	-1.71, 2.92	-2.02, 1.41
			LS Mean (SEM)	0.026 (0.218)	-0.088 (0.233)
			95% CI	(-0.413, 0.466)	(-0.557, 0.382)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.114 (0.323)
			95% CI		(-0.765, 0.537)
			p-value		0.7258
	>=38	Baseline Weekly Mean Score	n	21	26
			Mean (SD)	3.784 (2.393)	3.200 (2.161)
			SEM	0.522	0.424
			Median	3.429	2.929
			Q1, Q3	2.143, 5.571	1.429, 4.571
			Min, Max	0.00, 9.00	0.00, 9.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	21	26
			Mean (SD)	-0.245 (1.685)	-0.799 (1.494)
			SEM	0.368	0.293
			Median	0.245	-0.824

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.590, 0.426	-1.512, -0.192
			Min, Max	-4.24, 2.72	-3.76, 3.41
			LS Mean (SEM)	-0.137 (0.308)	-0.886 (0.277)
			95% CI	(-0.758, 0.484)	(-1.444, -0.328)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.749 (0.416)
			95% CI		(-1.587, 0.089)
			p-value		0.0786

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline Weekly Mean Score	n	41	43
			Mean (SD)	3.869 (2.245)	2.900 (2.382)
			SEM	0.351	0.363
			Median	3.571	2.143
			Q1, Q3	2.143, 5.714	1.000, 4.500
			Min, Max	0.00, 9.00	0.00, 9.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	41	43
			Mean (SD)	-0.100 (1.503)	-0.382 (1.173)
			SEM	0.235	0.179
			Median	0.115	-0.442
			Q1, Q3	-0.885, 0.426	-1.182, 0.237
			Min, Max	-4.24, 2.92	-2.82, 3.41
			LS Mean (SEM)	-0.011 (0.203)	-0.466 (0.198)
			95% CI	(-0.416, 0.393)	(-0.861, -0.071)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.455 (0.287)
			95% CI		(-1.026, 0.117)
			p-value		0.1171
	Male	Baseline Weekly Mean Score	n	5	5
			Mean (SD)	2.664 (1.969)	3.557 (1.478)
			SEM	0.881	0.661
			Median	2.571	3.429
			Q1, Q3	1.750, 3.857	3.286, 4.143
			Min, Max	0.00, 5.14	1.43, 5.50
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	5	5
			Mean (SD)	-0.112 (0.695)	-1.222 (2.093)
			SEM	0.311	0.936
			Median	0.007	-0.192

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.523, 0.457	-3.168, 0.143
			Min, Max	-1.08, 0.58	-3.76, 0.87
			LS Mean (SEM)	-0.190 (0.746)	-1.144 (0.746)
			95% CI	(-1.955, 1.574)	(-2.908, 0.620)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.954 (1.076)
			95% CI		(-3.498, 1.590)
			p-value		0.4048

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline Weekly Mean Score	n	34	39
			Mean (SD)	4.002 (2.184)	3.115 (2.267)
			SEM	0.375	0.363
			Median	3.714	2.286
			Q1, Q3	2.429, 5.571	1.286, 4.571
			Min, Max	0.00, 9.00	0.00, 9.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	34	39
			Mean (SD)	-0.135 (1.598)	-0.550 (1.351)
			SEM	0.274	0.216
			Median	0.080	-0.569
			Q1, Q3	-1.020, 0.457	-1.335, 0.143
			Min, Max	-4.24, 2.92	-3.76, 3.41
			LS Mean (SEM)	-0.050 (0.247)	-0.623 (0.231)
			95% CI	(-0.544, 0.443)	(-1.083, -0.163)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.573 (0.341)
			95% CI		(-1.253, 0.108)
			p-value		0.0979
	Non-white	Baseline Weekly Mean Score	n	12	9
			Mean (SD)	2.990 (2.276)	2.333 (2.481)
			SEM	0.657	0.827
			Median	2.357	2.000
			Q1, Q3	1.143, 5.143	0.000, 3.429
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 7.71
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	12	9
			Mean (SD)	-0.005 (0.843)	-0.123 (0.991)
			SEM	0.243	0.330
			Median	0.262	0.000
			Q1, Q3	-0.483, 0.426	-0.965, 0.538

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Min, Max	-1.71, 1.49	-1.51, 1.41
			LS Mean (SEM)	0.044 (0.241)	-0.188 (0.279)
			95% CI	(-0.462, 0.551)	(-0.774, 0.398)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.232 (0.371)
			95% CI		(-1.011, 0.546)
			p-value		0.5386

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline Weekly Mean Score	n	18	16
			Mean (SD)	4.575 (1.953)	3.472 (2.416)
			SEM	0.460	0.604
			Median	4.571	2.643
			Q1, Q3	3.571, 5.857	1.714, 5.321
			Min, Max	1.00, 9.00	0.00, 7.75
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	18	16
			Mean (SD)	0.137 (1.632)	-0.285 (1.038)
			SEM	0.385	0.260
			Median	0.214	-0.140
			Q1, Q3	-1.102, 1.494	-0.916, 0.309
			Min, Max	-3.72, 2.92	-2.36, 1.97
			LS Mean (SEM)	0.162 (0.336)	-0.313 (0.357)
			95% CI	(-0.524, 0.848)	(-1.041, 0.416)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.475 (0.498)
			95% CI		(-1.491, 0.542)
			p-value		0.3482
	Other	Baseline Weekly Mean Score	n	28	32
			Mean (SD)	3.200 (2.261)	2.717 (2.239)
			SEM	0.427	0.396
			Median	2.857	2.214
			Q1, Q3	1.518, 5.357	1.000, 4.214
			Min, Max	0.00, 7.43	0.00, 9.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	28	32
			Mean (SD)	-0.254 (1.295)	-0.562 (1.409)
			SEM	0.245	0.249
			Median	0.104	-0.535

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.748, 0.328	-1.354, 0.009
			Min, Max	-4.24, 2.72	-3.76, 3.41
			LS Mean (SEM)	-0.179 (0.227)	-0.628 (0.212)
			95% CI	(-0.633, 0.276)	(-1.053, -0.203)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.449 (0.312)
			95% CI		(-1.073, 0.175)
			p-value		0.1552

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline Weekly Mean Score	n	19	23
			Mean (SD)	3.445 (2.325)	3.110 (2.352)
			SEM	0.533	0.490
			Median	3.143	3.000
			Q1, Q3	1.750, 5.714	1.167, 4.500
			Min, Max	0.00, 7.43	0.00, 9.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	19	23
			Mean (SD)	-0.135 (1.210)	-0.741 (1.517)
			SEM	0.278	0.316
			Median	0.092	-0.917
			Q1, Q3	-0.857, 0.421	-1.501, -0.084
			Min, Max	-3.10, 2.72	-3.76, 3.41
			LS Mean (SEM)	-0.084 (0.287)	-0.782 (0.260)
			95% CI	(-0.664, 0.495)	(-1.309, -0.256)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.698 (0.388)
			95% CI		(-1.482, 0.086)
			p-value		0.0795
	Other	Baseline Weekly Mean Score	n	27	25
			Mean (SD)	3.944 (2.179)	2.839 (2.295)
			SEM	0.419	0.459
			Median	4.000	2.286
			Q1, Q3	2.143, 5.571	1.286, 4.286
			Min, Max	0.00, 9.00	0.00, 7.75
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	27	25
			Mean (SD)	-0.077 (1.592)	-0.220 (1.013)
			SEM	0.306	0.203
			Median	0.256	-0.192

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-1.102, 0.581	-0.731, 0.382
			Min, Max	-4.24, 2.92	-2.36, 1.97
			LS Mean (SEM)	-0.027 (0.262)	-0.274 (0.273)
			95% CI	(-0.553, 0.500)	(-0.822, 0.274)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.248 (0.384)
			95% CI		(-1.020, 0.524)
			p-value		0.5217

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline Weekly Mean Score	n	26	28
			Mean (SD)	3.135 (2.028)	2.729 (1.919)
			SEM	0.398	0.363
			Median	2.786	2.143
			Q1, Q3	1.750, 4.286	1.143, 3.929
			Min, Max	0.00, 7.29	0.00, 7.75
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	26	28
			Mean (SD)	-0.074 (1.361)	-0.711 (1.054)
			SEM	0.267	0.199
			Median	-0.078	-0.718
			Q1, Q3	-0.638, 0.382	-1.354, -0.075
			Min, Max	-4.24, 2.72	-3.17, 1.41
			LS Mean (SEM)	-0.038 (0.231)	-0.744 (0.223)
			95% CI	(-0.502, 0.426)	(-1.191, -0.297)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.707 (0.322)
			95% CI		(-1.352, -0.061)
			p-value		0.0327
	>=25	Baseline Weekly Mean Score	n	20	20
			Mean (SD)	4.523 (2.282)	3.304 (2.769)
			SEM	0.510	0.619
			Median	4.929	2.643
			Q1, Q3	3.286, 5.929	1.298, 4.786
			Min, Max	0.00, 9.00	0.00, 9.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	20	20
			Mean (SD)	-0.136 (1.554)	-0.131 (1.532)
			SEM	0.347	0.343
			Median	0.193	-0.086

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-1.093, 0.464	-1.073, 0.574
			Min, Max	-3.72, 2.92	-3.76, 3.41
			LS Mean (SEM)	-0.003 (0.331)	-0.264 (0.331)
			95% CI	(-0.675, 0.668)	(-0.936, 0.407)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.261 (0.476)
			95% CI		(-1.224, 0.703)
			p-value		0.5869

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline Weekly Mean Score	n	28	28
			Mean (SD)	3.624 (2.264)	3.093 (2.611)
			SEM	0.428	0.493
			Median	3.357	2.929
			Q1, Q3	2.000, 5.786	1.000, 4.643
			Min, Max	0.00, 7.43	0.00, 9.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	28	28
			Mean (SD)	−0.282 (1.328)	−0.383 (1.324)
			SEM	0.251	0.250
			Median	−0.024	−0.208
			Q1, Q3	−0.953, 0.371	−1.073, 0.345
			Min, Max	−3.72, 2.92	−3.17, 3.41
			LS Mean (SEM)	−0.247 (0.246)	−0.418 (0.246)
			95% CI	(−0.740, 0.247)	(−0.911, 0.076)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.171 (0.349)
			95% CI		(-0.871, 0.529)
			p-value		0.6263
	Yes	Baseline Weekly Mean Score	n	18	20
			Mean (SD)	3.916 (2.226)	2.794 (1.834)
			SEM	0.525	0.410
			Median	3.857	2.214
			Q1, Q3	2.143, 5.571	1.643, 4.321
			Min, Max	0.43, 9.00	0.00, 6.86
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	18	20
			Mean (SD)	0.180 (1.577)	-0.591 (1.271)
			SEM	0.372	0.284
			Median	0.181	-0.506

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.523, 1.290	-1.322, 0.031
			Min, Max	-4.24, 2.72	-3.76, 1.97
			LS Mean (SEM)	0.358 (0.314)	-0.751 (0.297)
			95% CI	(-0.279, 0.995)	(-1.354, -0.148)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.109 (0.440)
			95% CI		(-2.003, -0.215)
			p-value		0.0165

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline Weekly Mean Score	n	25	24
			Mean (SD)	3.861 (2.331)	2.697 (2.285)
			SEM	0.466	0.466
			Median	3.571	2.071
			Q1, Q3	2.143, 5.714	1.226, 3.286
			Min, Max	0.00, 9.00	0.00, 9.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	25	24
			Mean (SD)	-0.254 (1.396)	-0.499 (0.892)
			SEM	0.279	0.182
			Median	-0.328	-0.535
			Q1, Q3	-1.020, 0.273	-1.218, 0.040
			Min, Max	-3.72, 2.92	-2.02, 1.97
			LS Mean (SEM)	-0.219 (0.240)	-0.536 (0.245)
			95% CI	(-0.702, 0.264)	(-1.030, -0.043)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.318 (0.348)
			95% CI		(-1.019, 0.384)
			p-value		0.3668
	High	Baseline Weekly Mean Score	n	21	24
			Mean (SD)	3.592 (2.148)	3.241 (2.335)
			SEM	0.469	0.477
			Median	3.429	3.429
			Q1, Q3	2.143, 5.429	1.214, 4.536
			Min, Max	0.00, 7.29	0.00, 7.75
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	21	24
			Mean (SD)	0.082 (1.486)	-0.440 (1.617)
			SEM	0.324	0.330
			Median	0.261	-0.198
			Q1, Q3	-0.857, 0.581	-1.245, 0.574

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Min, Max	-4.24, 2.72	-3.76, 3.41
			LS Mean (SEM)	0.141 (0.307)	-0.491 (0.287)
			95% CI	(-0.478, 0.760)	(-1.070, 0.087)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.632 (0.421)
			95% CI		(-1.481, 0.216)
			p-value		0.1402

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline Weekly Mean Score	n	33	34
			Mean (SD)	2.872 (1.861)	2.379 (2.100)
			SEM	0.324	0.360
			Median	2.714	2.071
			Q1, Q3	1.750, 3.857	1.000, 3.429
			Min, Max	0.00, 6.43	0.00, 9.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	33	34
			Mean (SD)	-0.225 (1.355)	-0.423 (1.463)
			SEM	0.236	0.251
			Median	0.007	-0.222
			Q1, Q3	-0.885, 0.382	-1.335, 0.454
			Min, Max	-4.24, 2.72	-3.76, 3.41
			LS Mean (SEM)	-0.135 (0.215)	-0.510 (0.212)
			95% CI	(-0.564, 0.294)	(-0.933, -0.087)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.375 (0.303)
			95% CI		(-0.980, 0.230)
			p-value		0.2203
	Yes	Baseline Weekly Mean Score	n	13	14
			Mean (SD)	5.936 (1.449)	4.401 (2.201)
			SEM	0.402	0.588
			Median	5.857	4.619
			Q1, Q3	5.143, 6.714	2.143, 5.714
			Min, Max	3.43, 9.00	1.00, 7.75
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	13	14
			Mean (SD)	0.213 (1.626)	-0.582 (0.767)
			SEM	0.451	0.205
			Median	0.360	-0.637

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.162, 1.228	-0.961, -0.065
			Min, Max	-3.72, 2.92	-2.36, 0.61
			LS Mean (SEM)	0.239 (0.371)	-0.605 (0.356)
			95% CI	(-0.527, 1.004)	(-1.341, 0.131)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.844 (0.535)
			95% CI		(-1.949, 0.261)
			p-value		0.1281

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline Weekly Mean Score	n	20	25
			Mean (SD)	3.023 (2.313)	2.429 (2.168)
			SEM	0.517	0.434
			Median	2.786	2.143
			Q1, Q3	1.000, 4.857	1.000, 3.000
			Min, Max	0.00, 7.29	0.00, 9.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	20	25
			Mean (SD)	-0.197 (1.189)	-0.705 (1.423)
			SEM	0.266	0.285
			Median	-0.308	-0.731
			Q1, Q3	-0.748, 0.364	-1.335, -0.087
			Min, Max	-3.10, 2.72	-3.76, 3.41
			LS Mean (SEM)	-0.100 (0.261)	-0.783 (0.233)
			95% CI	(-0.626, 0.427)	(-1.254, -0.312)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.683 (0.352)
			95% CI		(-1.393, 0.026)
			p-value		0.0587
	Yes	Baseline Weekly Mean Score	n	26	23
			Mean (SD)	4.288 (2.038)	3.556 (2.345)
			SEM	0.400	0.489
			Median	4.357	4.286
			Q1, Q3	2.571, 5.571	1.286, 5.143
			Min, Max	0.57, 9.00	0.00, 7.75
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	26	23
			Mean (SD)	-0.027 (1.613)	-0.214 (1.109)
			SEM	0.316	0.231
			Median	0.253	-0.084

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Pain Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-1.083, 0.581	-1.035, 0.610
			Min, Max	-4.24, 2.92	-2.36, 1.97
			LS Mean (SEM)	0.020 (0.273)	-0.267 (0.291)
			95% CI	(-0.530, 0.570)	(-0.851, 0.318)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.287 (0.402)
			95% CI		(-1.095, 0.522)
			p-value		0.4789

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Tabelle 4-119 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiven Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Pain during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	19/25 (76.0)	10/22 (45.5)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.598 (0.360, 0.994), 0.0335
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.263 (0.076, 0.913), 0.0402
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-30.545 (-58.321, -2.770), 0.0319
	>=38	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	18/21 (85.7)	15/26 (57.7)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.673 (0.464, 0.977), 0.0388
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.227 (0.053, 0.968), 0.0551
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-28.022 (-54.328, -1.716), 0.0373

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe pain is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Pain during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	33/41 (80.5)	23/43 (53.5)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.665 (0.484, 0.912), 0.0091
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.279 (0.105, 0.741), 0.0111
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-26.999 (-46.850, -7.149), 0.0083
	Male	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	4/5 (80.0)	2/5 (40.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.500 (0.157, 1.594), 0.2207
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.167 (0.010, 2.821), 0.5238
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-40.000 (-112.922, 32.922), 0.2415

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe pain is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Pain during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	27/34 (79.4)	20/39 (51.3)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.646 (0.455, 0.917), 0.0129
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.273 (0.096, 0.773), 0.0152
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-28.130 (-49.849, -6.410), 0.0119
	Non-white	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	10/12 (83.3)	5/9 (55.6)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.667 (0.353, 1.260), 0.1736
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.250 (0.034, 1.863), 0.3310
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-27.778 (-69.533, 13.977), 0.1799

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe pain is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Pain during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	16/18 (88.9)	11/16 (68.8)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.773 (0.535, 1.118), 0.1533
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.275 (0.045, 1.681), 0.2143
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-20.139 (-48.393, 8.115), 0.1563
	Other	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	21/28 (75.0)	14/32 (43.8)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.583 (0.373, 0.912), 0.0151
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.259 (0.086, 0.782), 0.0191
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-31.250 (-55.891, -6.609), 0.0138

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe pain is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Pain during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	15/19 (78.9)	11/23 (47.8)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.606 (0.373, 0.985), 0.0411
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.244 (0.062, 0.965), 0.0573
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-31.121 (-60.671, -1.571), 0.0395
	Other	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	22/27 (81.5)	14/25 (56.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.687 (0.465, 1.016), 0.0488
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.289 (0.083, 1.011), 0.0715
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-25.481 (-50.703, -0.260), 0.0478

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe pain is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Pain during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	20/26 (76.9)	11/28 (39.3)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.511 (0.308, 0.847), 0.0056
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.194 (0.059, 0.636), 0.0067
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-37.637 (-63.107, -12.168), 0.0046
	>=25	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	17/20 (85.0)	14/20 (70.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.824 (0.586, 1.158), 0.2620
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.412 (0.087, 1.952), 0.4506
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-15.000 (-41.981, 11.981), 0.2675

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe pain is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Pain during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	21/28 (75.0)	13/28 (46.4)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.619 (0.394, 0.973), 0.0301
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.289 (0.093, 0.897), 0.0543
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-28.571 (-54.055, -3.088), 0.0287
	Yes	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	16/18 (88.9)	12/20 (60.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.675 (0.455, 1.000), 0.0463
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.188 (0.034, 1.048), 0.0673
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-28.889 (-57.054, -0.723), 0.0447

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe pain is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Pain during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	19/25 (76.0)	9/24 (37.5)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.493 (0.281, 0.865), 0.0071
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.189 (0.055, 0.652), 0.0096
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-38.500 (-65.262, -11.738), 0.0057
	High	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	18/21 (85.7)	16/24 (66.7)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.778 (0.558, 1.085), 0.1425
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.333 (0.075, 1.476), 0.1772
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-19.048 (-44.885, 6.789), 0.1444

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe pain is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Pain during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	13/13 (100.0)	10/14 (71.4)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.714 (0.513, 0.995), 0.0405
		OR [95%-CI], p-value [3]		NA (NA, NA), 0.0978
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-28.571 (-55.389, -1.754), 0.0377
	No	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	24/33 (72.7)	15/34 (44.1)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.607 (0.394, 0.935), 0.0185
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.296 (0.107, 0.823), 0.0258
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-28.610 (-51.997, -5.222), 0.0173

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe pain is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Pain during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	16/20 (80.0)	8/25 (32.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.400 (0.217, 0.738), 0.0015
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.118 (0.030, 0.468), 0.0023
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-48.000 (-75.120, -20.880), 0.0009
	Yes	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Pain [1] n/N (%)	21/26 (80.8)	17/23 (73.9)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.915 (0.673, 1.244), 0.5699
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.675 (0.175, 2.597), 0.7341
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-6.856 (-31.307, 17.595), 0.5754

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe pain is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der täglichen Erschöpfung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline Weekly Mean Score	n	25	22
			Mean (SD)	5.108 (2.323)	3.879 (2.581)
			SEM	0.465	0.550
			Median	4.714	4.143
			Q1, Q3	3.571, 7.000	1.857, 5.571
			Min, Max	0.29, 9.00	0.00, 8.57
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	25	22
			Mean (SD)	-0.291 (1.463)	-0.120 (1.568)
			SEM	0.293	0.334
			Median	0.078	-0.023
			Q1, Q3	-1.021, 0.827	-0.619, 0.833
			Min, Max	-4.52, 1.61	-4.16, 3.73
			LS Mean (SEM)	-0.164 (0.290)	-0.264 (0.310)
			95% CI	(-0.749, 0.421)	(-0.889, 0.361)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.099 (0.431)
			95% CI		(-0.969, 0.770)
			p-value		0.8188
	>=38	Baseline Weekly Mean Score	n	21	26
			Mean (SD)	4.219 (2.315)	4.335 (2.611)
			SEM	0.505	0.512
			Median	4.286	4.143
			Q1, Q3	2.429, 5.714	2.571, 6.667
			Min, Max	0.00, 8.57	0.00, 10.00
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	21	26
			Mean (SD)	-0.127 (1.400)	-0.632 (1.274)
			SEM	0.305	0.250
			Median	0.245	-0.754

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.555, 0.806	-1.634, 0.544
			Min, Max	-3.36, 2.51	-3.29, 1.70
			LS Mean (SEM)	-0.140 (0.274)	-0.621 (0.246)
			95% CI	(-0.691, 0.412)	(-1.117, -0.126)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.482 (0.368)
			95% CI		(-1.223, 0.260)
			p-value		0.1971

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline Weekly Mean Score	n	41	43
			Mean (SD)	4.979 (2.218)	4.154 (2.698)
			SEM	0.346	0.411
			Median	4.714	4.143
			Q1, Q3	3.571, 6.750	1.500, 6.667
			Min, Max	0.29, 9.00	0.00, 10.00
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	41	43
			Mean (SD)	-0.259 (1.445)	-0.430 (1.422)
			SEM	0.226	0.217
			Median	0.078	-0.304
			Q1, Q3	-0.967, 0.748	-1.469, 0.656
			Min, Max	-4.52, 2.51	-4.16, 3.73
			LS Mean (SEM)	-0.167 (0.210)	-0.518 (0.205)
			95% CI	(-0.585, 0.251)	(-0.926, -0.110)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.351 (0.295)
			95% CI		(-0.939, 0.237)
			p-value		0.2378
	Male	Baseline Weekly Mean Score	n	5	5
			Mean (SD)	2.436 (2.238)	3.886 (1.291)
			SEM	1.001	0.577
			Median	2.571	4.000
			Q1, Q3	0.750, 3.143	2.571, 5.000
			Min, Max	0.00, 5.71	2.57, 5.29
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	5	5
			Mean (SD)	0.138 (1.291)	-0.110 (1.581)
			SEM	0.577	0.707
			Median	0.806	0.544

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.537, 1.030	-0.766, 0.978
			Min, Max	-1.82, 1.21	-2.57, 1.27
			LS Mean (SEM)	0.051 (0.715)	-0.023 (0.715)
			95% CI	(-1.639, 1.741)	(-1.713, 1.667)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.074 (1.055)
			95% CI		(-2.569, 2.421)
			p-value		0.9461

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline Weekly Mean Score	n	34	39
			Mean (SD)	5.086 (2.288)	4.185 (2.611)
			SEM	0.392	0.418
			Median	4.857	4.286
			Q1, Q3	3.571, 6.857	1.857, 6.000
			Min, Max	0.00, 9.00	0.00, 10.00
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	34	39
			Mean (SD)	-0.373 (1.513)	-0.517 (1.339)
			SEM	0.260	0.214
			Median	-0.083	-0.388
			Q1, Q3	-1.021, 0.748	-1.634, 0.717
			Min, Max	-4.52, 2.51	-4.16, 1.70
			LS Mean (SEM)	-0.281 (0.234)	-0.598 (0.218)
			95% CI	(-0.747, 0.186)	(-1.033, -0.163)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.317 (0.322)
			95% CI		(-0.960, 0.325)
			p-value		0.3282
	Non-white	Baseline Weekly Mean Score	n	12	9
			Mean (SD)	3.615 (2.211)	3.873 (2.572)
			SEM	0.638	0.857
			Median	3.286	4.143
			Q1, Q3	1.929, 4.786	2.571, 5.143
			Min, Max	0.29, 7.71	0.00, 7.57
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	12	9
			Mean (SD)	0.229 (1.047)	0.124 (1.739)
			SEM	0.302	0.580
			Median	0.224	0.128
			Q1, Q3	-0.364, 1.118	-1.404, 0.544

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Min, Max	-1.57, 1.61	-2.06, 3.73
			LS Mean (SEM)	0.203 (0.374)	0.160 (0.432)
			95% CI	(-0.582, 0.988)	(-0.747, 1.066)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.043 (0.571)
			95% CI		(-1.244, 1.157)
			p-value		0.9402

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline Weekly Mean Score	n	18	16
			Mean (SD)	5.547 (2.062)	4.069 (2.533)
			SEM	0.486	0.633
			Median	5.357	4.071
			Q1, Q3	3.714, 6.857	2.357, 5.286
			Min, Max	2.57, 9.00	0.00, 8.20
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	18	16
			Mean (SD)	-0.060 (1.585)	-0.395 (1.605)
			SEM	0.374	0.401
			Median	0.123	-0.241
			Q1, Q3	-0.635, 1.030	-1.011, 0.775
			Min, Max	-4.52, 2.51	-4.16, 1.70
			LS Mean (SEM)	0.132 (0.359)	-0.611 (0.382)
			95% CI	(-0.600, 0.865)	(-1.391, 0.168)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.743 (0.538)
			95% CI		(-1.841, 0.354)
			p-value		0.1768
	Other	Baseline Weekly Mean Score	n	28	32
			Mean (SD)	4.159 (2.375)	4.155 (2.642)
			SEM	0.449	0.467
			Median	4.286	4.214
			Q1, Q3	2.357, 5.714	1.679, 6.333
			Min, Max	0.00, 8.29	0.00, 10.00
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	28	32
			Mean (SD)	-0.317 (1.325)	-0.398 (1.352)
			SEM	0.250	0.239
			Median	0.024	-0.443

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-1.354, 0.777	-1.551, 0.600
			Min, Max	-3.36, 1.61	-2.57, 3.73
			LS Mean (SEM)	-0.316 (0.236)	-0.398 (0.221)
			95% CI	(-0.788, 0.156)	(-0.840, 0.043)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.082 (0.323)
			95% CI		(-0.729, 0.564)
			p-value		0.7998

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline Weekly Mean Score	n	19	23
			Mean (SD)	4.694 (2.491)	4.613 (2.595)
			SEM	0.572	0.541
			Median	4.714	4.857
			Q1, Q3	2.429, 7.000	2.286, 6.714
			Min, Max	0.00, 8.29	0.57, 10.00
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	19	23
			Mean (SD)	-0.404 (1.256)	-0.668 (1.153)
			SEM	0.288	0.240
			Median	-0.114	-0.766
			Q1, Q3	-1.574, 0.748	-1.767, 0.367
			Min, Max	-3.30, 1.48	-2.57, 1.27
			LS Mean (SEM)	-0.398 (0.266)	-0.673 (0.242)
			95% CI	(-0.936, 0.140)	(-1.162, -0.184)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.275 (0.360)
			95% CI		(-1.003, 0.452)
			p-value		0.4483
	Other	Baseline Weekly Mean Score	n	27	25
			Mean (SD)	4.709 (2.270)	3.678 (2.535)
			SEM	0.437	0.507
			Median	4.429	4.000
			Q1, Q3	3.286, 6.667	1.857, 5.000
			Min, Max	0.29, 9.00	0.00, 8.20
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	27	25
			Mean (SD)	-0.084 (1.535)	-0.148 (1.618)
			SEM	0.295	0.324
			Median	0.128	0.012

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.635, 1.030	-0.619, 0.825
			Min, Max	-4.52, 2.51	-4.16, 3.73
			LS Mean (SEM)	0.046 (0.284)	-0.287 (0.296)
			95% CI	(-0.525, 0.617)	(-0.881, 0.306)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.333 (0.415)
			95% CI		(-1.166, 0.500)
			p-value		0.4258

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline Weekly Mean Score	n	26	28
			Mean (SD)	4.294 (2.431)	3.767 (2.511)
			SEM	0.477	0.475
			Median	3.857	3.929
			Q1, Q3	2.571, 6.750	1.393, 5.286
			Min, Max	0.29, 8.71	0.00, 8.57
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	26	28
			Mean (SD)	-0.283 (1.566)	-0.568 (1.574)
			SEM	0.307	0.297
			Median	0.109	-0.413
			Q1, Q3	-1.021, 0.827	-1.436, 0.099
			Min, Max	-4.52, 1.61	-4.16, 3.73
			LS Mean (SEM)	-0.213 (0.286)	-0.633 (0.275)
			95% CI	(-0.786, 0.361)	(-1.186, -0.081)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.420 (0.398)
			95% CI		(-1.219, 0.378)
			p-value		0.2958
	>=25	Baseline Weekly Mean Score	n	20	20
			Mean (SD)	5.233 (2.152)	4.629 (2.654)
			SEM	0.481	0.593
			Median	5.143	4.929
			Q1, Q3	4.143, 6.619	2.714, 6.333
			Min, Max	0.00, 9.00	0.00, 10.00
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	20	20
			Mean (SD)	-0.130 (1.241)	-0.157 (1.180)
			SEM	0.278	0.264
			Median	-0.151	0.055

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.753, 0.850	-1.200, 0.829
			Min, Max	-2.38, 2.51	-2.06, 1.70
			LS Mean (SEM)	-0.072 (0.254)	-0.215 (0.254)
			95% CI	(-0.587, 0.444)	(-0.730, 0.301)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.143 (0.361)
			95% CI		(-0.875, 0.589)
			p-value		0.6940

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline Weekly Mean Score	n	28	28
			Mean (SD)	4.659 (2.536)	4.227 (2.552)
			SEM	0.479	0.482
			Median	4.429	4.214
			Q1, Q3	3.143, 6.875	2.071, 5.643
			Min, Max	0.00, 9.00	0.00, 10.00
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	28	28
			Mean (SD)	-0.254 (1.308)	-0.288 (1.173)
			SEM	0.247	0.222
			Median	0.090	-0.316
			Q1, Q3	-0.828, 0.777	-1.132, 0.829
			Min, Max	-4.52, 1.61	-2.57, 1.45
			LS Mean (SEM)	-0.225 (0.228)	-0.317 (0.228)
			95% CI	(-0.683, 0.233)	(-0.775, 0.141)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.092 (0.323)
			95% CI		(-0.741, 0.557)
			p-value		0.7770
	Yes	Baseline Weekly Mean Score	n	18	20
			Mean (SD)	4.769 (2.055)	3.985 (2.678)
			SEM	0.484	0.599
			Median	4.786	4.000
			Q1, Q3	3.286, 6.571	1.143, 6.143
			Min, Max	0.75, 8.57	0.00, 7.86
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	18	20
			Mean (SD)	-0.157 (1.619)	-0.549 (1.738)
			SEM	0.382	0.389
			Median	0.028	-0.282

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.967, 1.030	-1.672, 0.238
			Min, Max	-3.36, 2.51	-4.16, 3.73
			LS Mean (SEM)	-0.015 (0.352)	-0.678 (0.334)
			95% CI	(-0.730, 0.701)	(-1.356, 0.000)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.663 (0.489)
			95% CI		(-1.656, 0.329)
			p-value		0.1834

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline Weekly Mean Score	n	25	24
			Mean (SD)	4.812 (2.388)	4.408 (2.829)
			SEM	0.478	0.577
			Median	4.714	4.214
			Q1, Q3	3.571, 6.667	1.857, 6.690
			Min, Max	0.00, 9.00	0.00, 10.00
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	25	24
			Mean (SD)	-0.440 (1.478)	-0.648 (1.452)
			SEM	0.296	0.296
			Median	-0.114	-0.467
			Q1, Q3	-1.021, 0.563	-1.618, 0.387
			Min, Max	-4.52, 1.61	-4.16, 1.70
			LS Mean (SEM)	-0.400 (0.277)	-0.690 (0.282)
			95% CI	(-0.957, 0.157)	(-1.258, -0.122)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.290 (0.396)
			95% CI		(-1.087, 0.507)
			p-value		0.4672
	High	Baseline Weekly Mean Score	n	21	24
			Mean (SD)	4.571 (2.325)	3.844 (2.330)
			SEM	0.507	0.476
			Median	4.429	4.000
			Q1, Q3	3.143, 6.571	1.929, 5.214
			Min, Max	0.29, 8.57	0.00, 7.86
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	21	24
			Mean (SD)	0.050 (1.335)	-0.146 (1.380)
			SEM	0.291	0.282
			Median	0.128	0.041
			Q1, Q3	-0.635, 0.961	-1.132, 0.687

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Min, Max	-3.36, 2.51	-2.57, 3.73
			LS Mean (SEM)	0.130 (0.283)	-0.216 (0.264)
			95% CI	(-0.440, 0.701)	(-0.749, 0.317)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.346 (0.389)
			95% CI		(-1.132, 0.439)
			p-value		0.3790

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks (yes vs. no)	No	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	33	34
			LS Mean (SEM)	-0.363 (0.229)	-0.266 (0.226)
			95% CI	(-0.821, 0.096)	(-0.717, 0.186)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.097 (0.322)
			95% CI		(-0.546, 0.740)
			p-value		0.7647
	Yes	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	13	14
			LS Mean (SEM)	0.298 (0.347)	-0.848 (0.333)
			95% CI	(-0.418, 1.015)	(-1.536, -0.159)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.146 (0.502)
			95% CI		(-2.183, -0.109)
			p-value		0.0318

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
* The 6-month AUC is calculated based on change from baseline in weekly mean scores.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline Weekly Mean Score	n	20	25
			Mean (SD)	4.245 (2.733)	3.694 (2.895)
			SEM	0.611	0.579
			Median	4.143	2.857
			Q1, Q3	2.143, 6.786	1.286, 5.571
			Min, Max	0.00, 8.71	0.00, 10.00
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	20	25
			Mean (SD)	-0.254 (1.269)	-0.562 (1.557)
			SEM	0.284	0.311
			Median	-0.030	-0.388
			Q1, Q3	-1.116, 0.777	-1.404, 0.348
			Min, Max	-3.30, 1.61	-4.16, 3.73
			LS Mean (SEM)	-0.182 (0.288)	-0.620 (0.258)
			95% CI	(-0.764, 0.400)	(-1.140, -0.099)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.437 (0.388)
			95% CI		(-1.220, 0.345)
			p-value		0.2657
	Yes	Baseline Weekly Mean Score	n	26	23
			Mean (SD)	5.054 (1.963)	4.596 (2.152)
			SEM	0.385	0.449
			Median	4.714	4.857
			Q1, Q3	3.571, 6.667	3.571, 6.667
			Min, Max	1.29, 9.00	0.00, 8.20
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	26	23
			Mean (SD)	-0.187 (1.552)	-0.218 (1.275)
			SEM	0.304	0.266
			Median	0.090	-0.237

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Fatigue Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.635, 0.904	-1.634, 0.978
			Min, Max	-4.52, 2.51	-2.27, 1.70
			LS Mean (SEM)	-0.142 (0.271)	-0.268 (0.288)
			95% CI	(-0.688, 0.404)	(-0.849, 0.312)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.126 (0.397)
			95% CI		(-0.926, 0.673)
			p-value		0.7518

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Tabelle 4-121 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Erschöpfung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Fatigue during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	22/25 (88.0)	16/22 (72.7)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.826 (0.616, 1.109), 0.1890
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.364 (0.079, 1.676), 0.2702
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-15.273 (-38.500, 7.955), 0.1921
	>=38	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	17/21 (81.0)	19/26 (73.1)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.903 (0.661, 1.234), 0.5305
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.639 (0.159, 2.569), 0.7310
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-7.875 (-33.336, 17.585), 0.5364

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe fatigue is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Fatigue during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	36/41 (87.8)	32/43 (74.4)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.848 (0.688, 1.045), 0.1206
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.404 (0.127, 1.288), 0.1658
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-13.386 (-30.392, 3.619), 0.1212
	Male	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	3/5 (60.0)	3/5 (60.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.000 (0.363, 2.751), 1.0000
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.000 (0.080, 12.557), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		0.000 (-79.882, 79.882), 1.0000

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe fatigue is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Fatigue during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	30/34 (88.2)	29/39 (74.4)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.843 (0.675, 1.052), 0.1357
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.387 (0.109, 1.373), 0.1510
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-13.876 (-32.262, 4.510), 0.1368
	Non-white	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	9/12 (75.0)	6/9 (66.7)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.889 (0.505, 1.565), 0.6831
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.667 (0.099, 4.478), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-8.333 (-51.984, 35.317), 0.6939

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe fatigue is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Fatigue during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I (North America vs. other)	North America	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	17/18 (94.4)	11/16 (68.8)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.728 (0.514, 1.032), 0.0533
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.129 (0.013, 1.261), 0.0782
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-25.694 (-51.593, 0.204), 0.0517
	Other	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	22/28 (78.6)	24/32 (75.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.955 (0.723, 1.261), 0.7463
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.818 (0.245, 2.734), 0.7702
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-3.571 (-25.835, 18.692), 0.7493

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe fatigue is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Fatigue during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	16/19 (84.2)	19/23 (82.6)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.981 (0.749, 1.285), 0.8910
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.891 (0.173, 4.582), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-1.602 (-25.524, 22.320), 0.8930
	Other	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	23/27 (85.2)	16/25 (64.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.751 (0.538, 1.049), 0.0809
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.309 (0.081, 1.180), 0.1116
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-21.185 (-45.056, 2.686), 0.0807

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe fatigue is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Fatigue during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	20/26 (76.9)	20/28 (71.4)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.929 (0.678, 1.272), 0.6483
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.750 (0.220, 2.557), 0.7600
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-5.495 (-29.853, 18.864), 0.6527
	>=25	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	19/20 (95.0)	15/20 (75.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.789 (0.601, 1.037), 0.0803
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.158 (0.017, 1.500), 0.1818
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-20.000 (-42.514, 2.514), 0.0801

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe fatigue is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Fatigue during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	23/28 (82.1)	19/28 (67.9)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.826 (0.607, 1.124), 0.2212
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.459 (0.131, 1.603), 0.3550
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-14.286 (-37.590, 9.018), 0.2244
	Yes	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	16/18 (88.9)	16/20 (80.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.900 (0.685, 1.183), 0.4591
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.500 (0.080, 3.127), 0.6630
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-8.889 (-33.391, 15.613), 0.4666

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe fatigue is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Fatigue during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	21/25 (84.0)	17/24 (70.8)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.843 (0.619, 1.148), 0.2744
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.463 (0.116, 1.848), 0.3209
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-13.167 (-37.353, 11.019), 0.2790
	High	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	18/21 (85.7)	18/24 (75.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.875 (0.655, 1.169), 0.3754
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.500 (0.108, 2.314), 0.4689
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-10.714 (-35.151, 13.723), 0.3815

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe fatigue is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Fatigue during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	13/13 (100.0)	12/14 (85.7)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.857 (0.692, 1.062), 0.1646
		OR [95%-CI], p-value [3]		NA (NA, NA), 0.4815
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-14.286 (-35.058, 6.487), 0.1690
	No	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	26/33 (78.8)	23/34 (67.6)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.859 (0.641, 1.150), 0.3073
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.563 (0.187, 1.693), 0.4101
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-11.141 (-32.930, 10.648), 0.3110

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe fatigue is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Fatigue during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	15/20 (75.0)	15/25 (60.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.800 (0.532, 1.203), 0.2943
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.500 (0.138, 1.817), 0.3517
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-15.000 (-43.809, 13.809), 0.2996
	Yes	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Fatigue [1] n/N (%)	24/26 (92.3)	20/23 (87.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.942 (0.776, 1.143), 0.5410
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.556 (0.084, 3.659), 0.6550
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-5.351 (-23.080, 12.378), 0.5466

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe fatigue is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Tabelle 4-122 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der täglichen Übelkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline Weekly Mean Score	n	25	22
			Mean (SD)	1.721 (1.847)	1.823 (1.792)
			SEM	0.369	0.382
			Median	1.429	1.571
			Q1, Q3	0.143, 2.571	0.000, 3.429
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 5.71
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	25	22
			Mean (SD)	-0.112 (0.989)	0.173 (1.348)
			SEM	0.198	0.287
			Median	0.102	0.184
			Q1, Q3	-0.390, 0.473	-0.798, 0.912
			Min, Max	-3.95, 1.14	-3.30, 2.65
			LS Mean (SEM)	-0.124 (0.215)	0.188 (0.230)
			95% CI	(-0.559, 0.310)	(-0.275, 0.651)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.312 (0.315)
			95% CI		(-0.322, 0.947)
			p-value		0.3268
	>=38	Baseline Weekly Mean Score	n	21	26
			Mean (SD)	2.138 (1.849)	1.350 (1.614)
			SEM	0.403	0.317
			Median	1.571	1.000
			Q1, Q3	0.714, 3.286	0.143, 1.429
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 6.67
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	21	26
			Mean (SD)	-0.240 (1.109)	0.075 (0.917)
			SEM	0.242	0.180
			Median	-0.164	0.206

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.789, 0.520	-0.543, 0.863
			Min, Max	-2.63, 2.46	-1.87, 1.64
			LS Mean (SEM)	-0.131 (0.204)	-0.014 (0.182)
			95% CI	(-0.541, 0.279)	(-0.382, 0.354)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.117 (0.277)
			95% CI		(-0.441, 0.675)
			p-value		0.6746

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline Weekly Mean Score	n	41	43
			Mean (SD)	1.900 (1.847)	1.594 (1.760)
			SEM	0.288	0.268
			Median	1.429	1.000
			Q1, Q3	0.143, 3.286	0.000, 3.143
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 6.67
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	41	43
			Mean (SD)	-0.151 (1.035)	0.012 (1.092)
			SEM	0.162	0.167
			Median	0.095	0.172
			Q1, Q3	-0.453, 0.473	-0.581, 0.788
			Min, Max	-3.95, 2.46	-3.30, 2.63
			LS Mean (SEM)	-0.109 (0.149)	-0.028 (0.145)
			95% CI	(-0.405, 0.187)	(-0.317, 0.261)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.081 (0.208)
			95% CI		(-0.334, 0.495)
			p-value		0.6995
	Male	Baseline Weekly Mean Score	n	5	5
			Mean (SD)	2.007 (1.986)	1.329 (1.099)
			SEM	0.888	0.492
			Median	1.750	1.000
			Q1, Q3	0.714, 2.429	0.714, 2.429
			Min, Max	0.00, 5.14	0.00, 2.50
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	5	5
			Mean (SD)	-0.327 (1.152)	1.045 (1.049)
			SEM	0.515	0.469
			Median	-0.453	0.864

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-1.328, 0.520	0.292, 1.423
			Min, Max	-1.52, 1.14	0.00, 2.65
			LS Mean (SEM)	-0.332 (0.534)	1.050 (0.534)
			95% CI	(-1.595, 0.931)	(-0.213, 2.313)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.382 (0.765)
			95% CI		(-0.428, 3.192)
			p-value		0.1139

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline Weekly Mean Score	n	34	39
			Mean (SD)	2.245 (1.887)	1.606 (1.691)
			SEM	0.324	0.271
			Median	2.018	1.000
			Q1, Q3	0.571, 3.429	0.000, 3.143
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 6.67
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	34	39
			Mean (SD)	-0.287 (1.151)	0.064 (1.192)
			SEM	0.197	0.191
			Median	-0.168	0.172
			Q1, Q3	-0.796, 0.516	-0.557, 0.863
			Min, Max	-3.95, 2.46	-3.30, 2.65
			LS Mean (SEM)	-0.191 (0.185)	-0.020 (0.172)
			95% CI	(-0.559, 0.178)	(-0.364, 0.323)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.171 (0.255)
			95% CI		(-0.337, 0.678)
			p-value		0.5051
	Non-white	Baseline Weekly Mean Score	n	12	9
			Mean (SD)	0.966 (1.356)	1.397 (1.810)
			SEM	0.392	0.603
			Median	0.214	1.000
			Q1, Q3	0.000, 1.857	0.000, 1.429
			Min, Max	0.00, 4.17	0.00, 5.71
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	12	9
			Mean (SD)	0.160 (0.502)	0.363 (0.756)
			SEM	0.145	0.252
			Median	0.131	0.670
			Q1, Q3	0.073, 0.399	0.006, 0.863

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Min, Max	-0.87, 1.14	-0.94, 1.42
			LS Mean (SEM)	0.144 (0.181)	0.385 (0.209)
			95% CI	(-0.236, 0.523)	(-0.054, 0.824)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.241 (0.278)
			95% CI		(-0.342, 0.824)
			p-value		0.3966

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline Weekly Mean Score	n	18	16
			Mean (SD)	2.771 (1.878)	1.989 (1.490)
			SEM	0.443	0.372
			Median	3.000	2.321
			Q1, Q3	1.000, 4.167	0.500, 3.286
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 4.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	18	16
			Mean (SD)	0.193 (0.914)	0.237 (1.271)
			SEM	0.215	0.318
			Median	0.352	0.184
			Q1, Q3	-0.390, 0.676	-0.596, 0.878
			Min, Max	-1.60, 2.46	-1.87, 2.65
			LS Mean (SEM)	0.248 (0.259)	0.176 (0.275)
			95% CI	(-0.280, 0.775)	(-0.385, 0.736)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.072 (0.383)
			95% CI		(-0.852, 0.708)
			p-value		0.8524
	Other	Baseline Weekly Mean Score	n	28	32
			Mean (SD)	1.358 (1.615)	1.356 (1.775)
			SEM	0.305	0.314
			Median	0.714	0.714
			Q1, Q3	0.071, 2.357	0.000, 1.786
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 6.67
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	28	32
			Mean (SD)	-0.404 (1.057)	0.062 (1.058)
			SEM	0.200	0.187
			Median	0.032	0.206

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.832, 0.229	-0.550, 0.826
			Min, Max	-3.95, 0.62	-3.30, 1.64
			LS Mean (SEM)	-0.404 (0.150)	0.061 (0.140)
			95% CI	(-0.703, -0.104)	(-0.219, 0.341)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.465 (0.205)
			95% CI		(0.055, 0.875)
			p-value		0.0271

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline Weekly Mean Score	n	19	23
			Mean (SD)	1.573 (1.751)	1.594 (2.009)
			SEM	0.402	0.419
			Median	1.429	0.714
			Q1, Q3	0.143, 2.429	0.000, 3.571
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 6.67
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	19	23
			Mean (SD)	-0.459 (1.114)	-0.005 (1.153)
			SEM	0.256	0.240
			Median	-0.199	0.101
			Q1, Q3	-1.094, 0.439	-0.557, 0.863
			Min, Max	-3.95, 0.60	-3.30, 1.64
			LS Mean (SEM)	-0.464 (0.200)	-0.001 (0.182)
			95% CI	(-0.868, -0.060)	(-0.368, 0.366)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.463 (0.270)
			95% CI		(-0.083, 1.009)
			p-value		0.0945
	Other	Baseline Weekly Mean Score	n	27	25
			Mean (SD)	2.149 (1.895)	1.541 (1.390)
			SEM	0.365	0.278
			Median	2.286	1.143
			Q1, Q3	0.143, 3.429	0.000, 2.857
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 4.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	27	25
			Mean (SD)	0.033 (0.946)	0.235 (1.106)
			SEM	0.182	0.221
			Median	0.106	0.239

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.453, 0.516	-0.394, 0.863
			Min, Max	-2.63, 2.46	-1.87, 2.65
			LS Mean (SEM)	0.075 (0.195)	0.189 (0.203)
			95% CI	(-0.318, 0.468)	(-0.219, 0.598)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.114 (0.284)
			95% CI		(-0.457, 0.686)
			p-value		0.6894

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline Weekly Mean Score	n	26	28
			Mean (SD)	1.617 (1.709)	1.341 (1.466)
			SEM	0.335	0.277
			Median	1.143	0.929
			Q1, Q3	0.143, 2.571	0.000, 2.464
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 4.00
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	26	28
			Mean (SD)	-0.256 (1.117)	0.042 (1.138)
			SEM	0.219	0.215
			Median	0.098	0.094
			Q1, Q3	-0.790, 0.545	-0.569, 0.766
			Min, Max	-3.95, 1.14	-3.30, 2.65
			LS Mean (SEM)	-0.200 (0.187)	-0.010 (0.181)
			95% CI	(-0.577, 0.176)	(-0.373, 0.353)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.190 (0.261)
			95% CI		(-0.333, 0.714)
			p-value		0.4686
	>=25	Baseline Weekly Mean Score	n	20	20
			Mean (SD)	2.294 (1.974)	1.883 (1.970)
			SEM	0.441	0.440
			Median	2.286	1.214
			Q1, Q3	0.143, 3.798	0.214, 3.071
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 6.67
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	20	20
			Mean (SD)	-0.059 (0.936)	0.229 (1.121)
			SEM	0.209	0.251
			Median	0.073	0.491

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.621, 0.493	-0.511, 0.864
			Min, Max	-1.68, 2.46	-1.87, 2.63
			LS Mean (SEM)	-0.024 (0.222)	0.194 (0.222)
			95% CI	(-0.474, 0.426)	(-0.255, 0.644)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.218 (0.315)
			95% CI		(-0.419, 0.856)
			p-value		0.4919

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline Weekly Mean Score	n	28	28
			Mean (SD)	1.587 (1.558)	1.630 (1.876)
			SEM	0.294	0.354
			Median	1.357	0.786
			Q1, Q3	0.143, 2.643	0.000, 2.750
			Min, Max	0.00, 5.29	0.00, 6.67
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	28	28
			Mean (SD)	-0.163 (0.694)	0.239 (1.237)
			SEM	0.131	0.234
			Median	0.039	0.246
			Q1, Q3	-0.789, 0.456	-0.511, 0.955
			Min, Max	-1.68, 0.96	-3.30, 2.65
			LS Mean (SEM)	-0.168 (0.175)	0.244 (0.175)
			95% CI	(-0.519, 0.182)	(-0.106, 0.594)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.413 (0.247)
			95% CI		(-0.083, 0.908)
			p-value		0.1007
	Yes	Baseline Weekly Mean Score	n	18	20
			Mean (SD)	2.416 (2.158)	1.479 (1.450)
			SEM	0.509	0.324
			Median	2.089	1.000
			Q1, Q3	0.429, 4.167	0.143, 3.000
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 4.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	18	20
			Mean (SD)	-0.182 (1.440)	-0.047 (0.945)
			SEM	0.339	0.211
			Median	0.107	0.173

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.404, 0.545	-0.704, 0.662
			Min, Max	-3.95, 2.46	-1.87, 1.55
			LS Mean (SEM)	-0.035 (0.262)	-0.179 (0.248)
			95% CI	(-0.567, 0.497)	(-0.683, 0.325)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.144 (0.367)
			95% CI		(-0.889, 0.601)
			p-value		0.6969

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline Weekly Mean Score	n	25	24
			Mean (SD)	2.305 (2.011)	1.656 (1.767)
			SEM	0.402	0.361
			Median	2.286	1.214
			Q1, Q3	0.286, 3.429	0.000, 2.929
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 6.67
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	25	24
			Mean (SD)	-0.210 (1.236)	0.148 (1.273)
			SEM	0.247	0.260
			Median	0.095	0.217
			Q1, Q3	-0.807, 0.520	-0.436, 0.825
			Min, Max	-3.95, 2.46	-3.30, 2.65
			LS Mean (SEM)	-0.129 (0.236)	0.064 (0.241)
			95% CI	(-0.604, 0.346)	(-0.421, 0.549)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.193 (0.340)
			95% CI		(-0.491, 0.877)
			p-value		0.5731
	High	Baseline Weekly Mean Score	n	21	24
			Mean (SD)	1.442 (1.528)	1.478 (1.656)
			SEM	0.333	0.338
			Median	1.000	1.000
			Q1, Q3	0.143, 2.429	0.000, 2.786
			Min, Max	0.00, 5.29	0.00, 5.71
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	21	24
			Mean (SD)	-0.123 (0.758)	0.092 (0.977)
			SEM	0.165	0.200
			Median	0.081	0.173
			Q1, Q3	-0.404, 0.173	-0.689, 0.864

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Min, Max	-2.63, 1.14	-1.87, 1.64
			LS Mean (SEM)	-0.129 (0.170)	0.097 (0.159)
			95% CI	(-0.471, 0.214)	(-0.224, 0.417)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.225 (0.232)
			95% CI		(-0.243, 0.694)
			p-value		0.3377

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline Weekly Mean Score	n	33	34
			Mean (SD)	1.456 (1.606)	1.326 (1.711)
			SEM	0.280	0.293
			Median	1.000	0.714
			Q1, Q3	0.143, 2.429	0.000, 2.143
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 6.67
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	33	34
			Mean (SD)	-0.253 (1.045)	0.170 (0.819)
			SEM	0.182	0.140
			Median	0.081	0.217
			Q1, Q3	-0.790, 0.516	-0.478, 0.788
			Min, Max	-3.95, 1.14	-1.65, 1.64
			LS Mean (SEM)	-0.232 (0.134)	0.149 (0.132)
			95% CI	(-0.498, 0.035)	(-0.114, 0.412)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.381 (0.188)
			95% CI		(0.006, 0.756)
			p-value		0.0464
	Yes	Baseline Weekly Mean Score	n	13	14
			Mean (SD)	3.068 (1.946)	2.151 (1.566)
			SEM	0.540	0.418
			Median	3.286	2.321
			Q1, Q3	1.571, 4.429	1.000, 3.750
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 4.14
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	13	14
			Mean (SD)	0.040 (1.021)	-0.003 (1.683)
			SEM	0.283	0.450
			Median	0.102	0.015

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.453, 0.473	-0.828, 0.893
			Min, Max	-1.60, 2.46	-3.30, 2.65
			LS Mean (SEM)	0.147 (0.389)	-0.101 (0.374)
			95% CI	(-0.656, 0.949)	(-0.874, 0.671)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.248 (0.549)
			95% CI		(-1.382, 0.885)
			p-value		0.6555

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline Weekly Mean Score	n	20	25
			Mean (SD)	1.145 (1.678)	1.149 (1.503)
			SEM	0.375	0.301
			Median	0.286	0.571
			Q1, Q3	0.000, 2.018	0.000, 1.429
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 5.71
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	20	25
			Mean (SD)	-0.261 (1.124)	0.080 (0.704)
			SEM	0.251	0.141
			Median	0.098	0.173
			Q1, Q3	-0.570, 0.400	-0.478, 0.670
			Min, Max	-3.95, 1.14	-1.65, 1.09
			LS Mean (SEM)	-0.262 (0.163)	0.081 (0.145)
			95% CI	(-0.590, 0.066)	(-0.213, 0.374)

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.343 (0.218)
			95% CI		(-0.098, 0.783)
			p-value		0.1238
	Yes	Baseline Weekly Mean Score	n	26	23
			Mean (SD)	2.501 (1.766)	2.021 (1.808)
			SEM	0.346	0.377
			Median	2.500	2.143
			Q1, Q3	1.000, 3.429	0.000, 3.571
			Min, Max	0.00, 6.29	0.00, 6.67
		Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	n	26	23
			Mean (SD)	-0.100 (0.979)	0.163 (1.466)
			SEM	0.192	0.306
			Median	-0.091	0.386

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Subgroup of Change from Baseline in Weekly Mean Score of Daily Worst Nausea Score during the 6-Month Double-Blind Period, ANCOVA
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Average Change from Baseline in Weekly Mean Score	Q1, Q3	-0.789, 0.513	-0.798, 1.184
			Min, Max	-2.63, 2.46	-3.30, 2.65
			LS Mean (SEM)	-0.043 (0.228)	0.098 (0.242)
			95% CI	(-0.501, 0.416)	(-0.389, 0.586)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.141 (0.334)
			95% CI		(-0.531, 0.813)
			p-value		0.6748

ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under curve; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the ANCOVA model with treatment as fixed effect and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate.
A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Missing weekly mean scores were imputed.

Tabelle 4-123 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der Tage mit intensiver Übelkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Nausea during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	14/25 (56.0)	15/22 (68.2)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.218 (0.777, 1.909), 0.3964
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.684 (0.510, 5.563), 0.5488
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		12.182 (-16.839, 41.202), 0.4023
	>=38	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	14/21 (66.7)	15/26 (57.7)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.865 (0.553, 1.353), 0.5336
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.682 (0.206, 2.253), 0.5624
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-8.974 (-38.208, 20.259), 0.5395

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe nausea is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Nausea during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	26/41 (63.4)	27/43 (62.8)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.990 (0.714, 1.373), 0.9530
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.974 (0.401, 2.363), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-0.624 (-21.831, 20.583), 0.9535
	Male	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	2/5 (40.0)	3/5 (60.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.500 (0.413, 5.450), 0.5485
		OR [95%-CI], p-value [3]		2.250 (0.179, 28.254), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		20.000 (-59.882, 99.882), 0.5796

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe nausea is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Nausea during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	24/34 (70.6)	25/39 (64.1)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.908 (0.660, 1.250), 0.5590
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.744 (0.278, 1.994), 0.6227
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-6.486 (-28.718, 15.747), 0.5626
	Non-white	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	4/12 (33.3)	5/9 (55.6)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.667 (0.619, 4.489), 0.3203
		OR [95%-CI], p-value [3]		2.500 (0.422, 14.828), 0.3964
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		22.222 (-24.594, 69.039), 0.3330

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe nausea is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Nausea during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I (North America vs. other)	North America	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	13/18 (72.2)	10/16 (62.5)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.865 (0.538, 1.392), 0.5513
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.641 (0.151, 2.719), 0.7166
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-9.722 (-43.290, 23.845), 0.5594
	Other	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	15/28 (53.6)	20/32 (62.5)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.167 (0.754, 1.806), 0.4877
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.444 (0.515, 4.052), 0.6014
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		8.929 (-16.939, 34.796), 0.4924

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe nausea is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Nausea during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	12/19 (63.2)	15/23 (65.2)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.033 (0.655, 1.628), 0.8910
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.094 (0.308, 3.883), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		2.059 (-28.697, 32.816), 0.8930
	Other	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	16/27 (59.3)	15/25 (60.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.013 (0.647, 1.584), 0.9570
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.031 (0.340, 3.126), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		0.741 (-27.154, 28.636), 0.9577

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe nausea is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Nausea during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	14/26 (53.8)	12/28 (42.9)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.796 (0.456, 1.388), 0.4237
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.643 (0.219, 1.883), 0.5862
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-10.989 (-38.648, 16.670), 0.4289
	>=25	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	14/20 (70.0)	18/20 (90.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.286 (0.932, 1.774), 0.1185
		OR [95%-CI], p-value [3]		3.857 (0.673, 22.109), 0.2351
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		20.000 (-5.438, 45.438), 0.1198

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe nausea is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Nausea during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status (yes vs. no)	Yes	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	10/18 (55.6)	12/20 (60.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.080 (0.625, 1.866), 0.7845
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.200 (0.330, 4.360), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		4.444 (-28.946, 37.835), 0.7887
	No	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	18/28 (64.3)	18/28 (64.3)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.000 (0.677, 1.478), 1.0000
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.000 (0.335, 2.984), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		0.000 (-26.146, 26.146), 1.0000

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe nausea is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Nausea during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	19/25 (76.0)	17/24 (70.8)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.932 (0.665, 1.307), 0.6853
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.767 (0.215, 2.735), 0.7536
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-5.167 (-31.038, 20.705), 0.6897
	High	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	9/21 (42.9)	13/24 (54.2)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.264 (0.683, 2.340), 0.4540
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.576 (0.484, 5.127), 0.5544
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		11.310 (-19.309, 41.928), 0.4604

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe nausea is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Nausea during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	11/13 (84.6)	8/14 (57.1)
		RR [95%-CI], p-value [2]		0.675 (0.406, 1.124), 0.1253
		OR [95%-CI], p-value [3]		0.242 (0.038, 1.528), 0.2087
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		-27.473 (-63.375, 8.429), 0.1276
	No	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	17/33 (51.5)	22/34 (64.7)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.256 (0.830, 1.900), 0.2774
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.725 (0.647, 4.598), 0.3268
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		13.191 (-11.028, 37.409), 0.2807

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe nausea is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Subgroup Summary of Severity of Daily Worst Nausea during the 6-Month Double-Blind Period
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	10/20 (50.0)	14/25 (56.0)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.120 (0.640, 1.959), 0.6918
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.273 (0.391, 4.141), 0.7685
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		6.000 (-24.822, 36.822), 0.6966
	Yes	Number of Patients with at Least 1 Day of Severe Nausea [1] n/N (%)	18/26 (69.2)	16/23 (69.6)
		RR [95%-CI], p-value [2]		1.005 (0.692, 1.458), 0.9800
		OR [95%-CI], p-value [3]		1.016 (0.301, 3.433), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [4]		0.334 (-26.765, 27.434), 0.9803

n=Number of subjects with the specified feature; N=Number of subjects in treatment group
[1] The severe nausea is defined as the score >=7 points.
[2] p-value is from CMH test.
[3] p-value is from the 2-sided exact test.
[4] p-value is from GLM model with treatment as a covariate.

Tabelle 4-124 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbrauch von Analgetika (Opioide und Nicht-Opioide)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	25/25 (100.0)	19/22 (86.4)
			Month 4 to End of DB	25/25 (100.0)	19/22 (86.4)
			Over the 6-month DB	25/25 (100.0)	21/22 (95.5)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.955 (0.871, 1.046), 0.2864
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-4.545 (-13.121, 4.030), 0.2914
	>=38	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	20/21 (95.2)	19/26 (73.1)
			Month 4 to End of DB	19/21 (90.5)	19/26 (73.1)
			Over the 6-month DB	20/21 (95.2)	22/26 (84.6)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.888 (0.735, 1.074), 0.2453
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.275 (0.028, 2.671), 0.3623
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-10.623 (-28.968, 7.722), 0.2497

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	40/41 (97.6)	35/43 (81.4)
			Month 4 to End of DB	40/41 (97.6)	34/43 (79.1)
			Over the 6-month DB	40/41 (97.6)	39/43 (90.7)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.930 (0.835, 1.035), 0.1865
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.244 (0.026, 2.279), 0.3604
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-6.863 (-17.152, 3.425), 0.1882
	Male	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	5/ 5 (100.0)	3/ 5 (60.0)
			Month 4 to End of DB	4/ 5 (80.0)	4/ 5 (80.0)
			Over the 6-month DB	5/ 5 (100.0)	4/ 5 (80.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.800 (0.516, 1.240), 0.3173
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-20.000 (-66.120, 26.120), 0.3466

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	33/34 (97.1)	32/39 (82.1)
			Month 4 to End of DB	32/34 (94.1)	32/39 (82.1)
			Over the 6-month DB	33/34 (97.1)	36/39 (92.3)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.951 (0.854, 1.059), 0.3769
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.364 (0.036, 3.671), 0.6181
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-4.751 (-15.489, 5.986), 0.3806
	Non-white	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	12/12 (100.0)	6/ 9 (66.7)
			Month 4 to End of DB	12/12 (100.0)	6/ 9 (66.7)
			Over the 6-month DB	12/12 (100.0)	7/ 9 (77.8)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.778 (0.549, 1.103), 0.0939
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-22.222 (-48.630, 4.186), 0.0943

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	18/18 (100.0)	14/16 (87.5)
			Month 4 to End of DB	18/18 (100.0)	14/16 (87.5)
			Over the 6-month DB	18/18 (100.0)	15/16 (93.8)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.938 (0.826, 1.064), 0.2888
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-6.250 (-18.229, 5.729), 0.2959
	Other	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	27/28 (96.4)	24/32 (75.0)
			Month 4 to End of DB	26/28 (92.9)	24/32 (75.0)
			Over the 6-month DB	27/28 (96.4)	28/32 (87.5)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.907 (0.782, 1.053), 0.2157
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.259 (0.027, 2.470), 0.3592
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-8.929 (-23.300, 5.442), 0.2186

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	18/19 (94.7)	18/23 (78.3)
			Month 4 to End of DB	17/19 (89.5)	17/23 (73.9)
			Over the 6-month DB	18/19 (94.7)	21/23 (91.3)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.964 (0.817, 1.136), 0.6710
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.583 (0.049, 6.977), 1.0000
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-3.432 (-19.931, 13.066), 0.6764
	Other	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	27/27 (100.0)	20/25 (80.0)
			Month 4 to End of DB	27/27 (100.0)	21/25 (84.0)
			Over the 6-month DB	27/27 (100.0)	22/25 (88.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.880 (0.761, 1.017), 0.0663
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-12.000 (-24.810, 0.810), 0.0657

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	26/26 (100.0)	20/28 (71.4)
			Month 4 to End of DB	25/26 (96.2)	22/28 (78.6)
			Over the 6-month DB	26/26 (100.0)	25/28 (89.3)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.893 (0.785, 1.015), 0.0889
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-10.714 (-23.118, 1.689), 0.0890
	>=25	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	19/20 (95.0)	18/20 (90.0)
			Month 4 to End of DB	19/20 (95.0)	16/20 (80.0)
			Over the 6-month DB	19/20 (95.0)	18/20 (90.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.947 (0.793, 1.131), 0.5533
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.474 (0.039, 5.688), 1.0000
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-5.000 (-22.221, 12.221), 0.5602

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	27/28 (96.4)	22/28 (78.6)
			Month 4 to End of DB	27/28 (96.4)	20/28 (71.4)
			Over the 6-month DB	27/28 (96.4)	25/28 (89.3)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.926 (0.800, 1.072), 0.3037
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.309 (0.030, 3.165), 0.6110
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-7.143 (-21.060, 6.774), 0.3081
	Yes	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	18/18 (100.0)	16/20 (80.0)
			Month 4 to End of DB	17/18 (94.4)	18/20 (90.0)
			Over the 6-month DB	18/18 (100.0)	18/20 (90.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.900 (0.778, 1.042), 0.1738
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-10.000 (-24.734, 4.734), 0.1772

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

ARMOS Dossier Table 170
Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	24/25 (96.0)	18/24 (75.0)
			Month 4 to End of DB	23/25 (92.0)	19/24 (79.2)
			Over the 6-month DB	24/25 (96.0)	22/24 (91.7)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.955 (0.826, 1.104), 0.5313
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.458 (0.039, 5.414), 0.6092
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-4.333 (-18.349, 9.682), 0.5370
	High	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	21/21 (100.0)	20/24 (83.3)
			Month 4 to End of DB	21/21 (100.0)	19/24 (79.2)
			Over the 6-month DB	21/21 (100.0)	21/24 (87.5)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.875 (0.752, 1.018), 0.0973
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-12.500 (-27.389, 2.389), 0.0977

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	33/33 (100.0)	24/34 (70.6)
			Month 4 to End of DB	32/33 (97.0)	25/34 (73.5)
			Over the 6-month DB	33/33 (100.0)	29/34 (85.3)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.853 (0.742, 0.981), 0.0230
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-14.706 (-27.207, -2.205), 0.0219
	Yes	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	12/13 (92.3)	14/14 (100.0)
			Month 4 to End of DB	12/13 (92.3)	13/14 (92.9)
			Over the 6-month DB	12/13 (92.3)	14/14 (100.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		1.083 (0.926, 1.267), 0.2994
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		7.692 (-7.551, 22.935), 0.3086

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	20/20 (100.0)	19/25 (76.0)
			Month 4 to End of DB	19/20 (95.0)	17/25 (68.0)
			Over the 6-month DB	20/20 (100.0)	22/25 (88.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.880 (0.761, 1.017), 0.1128
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-12.000 (-26.991, 2.991), 0.1138
	Yes	Either Opioid or Non-Opioid	Month 1 to 3	25/26 (96.2)	19/23 (82.6)
			Month 4 to End of DB	25/26 (96.2)	21/23 (91.3)
			Over the 6-month DB	25/26 (96.2)	21/23 (91.3)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.950 (0.819, 1.101), 0.4843
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.420 (0.036, 4.963), 0.5943
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-4.849 (-18.874, 9.175), 0.4901

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-125 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbrauch von Opioiden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Opioid	Month 1 to 3	18/25 (72.0)	13/22 (59.1)
			Month 4 to End of DB	20/25 (80.0)	11/22 (50.0)
			Over the 6-month DB	20/25 (80.0)	14/22 (63.6)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.795 (0.548, 1.154), 0.2157
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.438 (0.118, 1.621), 0.3279
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-16.364 (-42.827, 10.100), 0.2194
	>=38	Opioid	Month 1 to 3	17/21 (81.0)	17/26 (65.4)
			Month 4 to End of DB	16/21 (76.2)	14/26 (53.8)
			Over the 6-month DB	18/21 (85.7)	18/26 (69.2)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.808 (0.592, 1.101), 0.1893
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.375 (0.085, 1.646), 0.3000
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-16.484 (-41.570, 8.603), 0.1924

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Opioid	Month 1 to 3	32/41 (78.0)	27/43 (62.8)
			Month 4 to End of DB	35/41 (85.4)	21/43 (48.8)
			Over the 6-month DB	35/41 (85.4)	28/43 (65.1)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.763 (0.592, 0.982), 0.0332
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.320 (0.110, 0.932), 0.0439
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-20.250 (-38.753, -1.746), 0.0324
	Male	Opioid	Month 1 to 3	3/ 5 (60.0)	3/ 5 (60.0)
			Month 4 to End of DB	1/ 5 (20.0)	4/ 5 (80.0)
			Over the 6-month DB	3/ 5 (60.0)	4/ 5 (80.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		1.333 (0.576, 3.086), 0.5127
			OR [95%-CI], p-value [2]		2.667 (0.158, 45.141), 1.0000
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		20.000 (-52.922, 92.922), 0.5447

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Opioid	Month 1 to 3	28/34 (82.4)	25/39 (64.1)
			Month 4 to End of DB	28/34 (82.4)	20/39 (51.3)
			Over the 6-month DB	30/34 (88.2)	27/39 (69.2)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.785 (0.616, 1.000), 0.0518
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.300 (0.086, 1.042), 0.0870
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-19.005 (-38.107, 0.098), 0.0512
	Non-white	Opioid	Month 1 to 3	7/12 (58.3)	5/ 9 (55.6)
			Month 4 to End of DB	8/12 (66.7)	5/ 9 (55.6)
			Over the 6-month DB	8/12 (66.7)	5/ 9 (55.6)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.833 (0.410, 1.692), 0.6126
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.625 (0.105, 3.707), 0.6731
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-11.111 (-57.928, 35.706), 0.6251

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Opioid	Month 1 to 3	13/18 (72.2)	12/16 (75.0)
			Month 4 to End of DB	15/18 (83.3)	11/16 (68.8)
			Over the 6-month DB	15/18 (83.3)	12/16 (75.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.900 (0.634, 1.278), 0.5546
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.600 (0.112, 3.214), 0.6815
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-8.333 (-37.349, 20.682), 0.5626
	Other	Opioid	Month 1 to 3	22/28 (78.6)	18/32 (56.3)
			Month 4 to End of DB	21/28 (75.0)	14/32 (43.8)
			Over the 6-month DB	23/28 (82.1)	20/32 (62.5)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.761 (0.553, 1.047), 0.0948
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.362 (0.109, 1.207), 0.1504
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-19.643 (-42.815, 3.530), 0.0951

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Opioid	Month 1 to 3	16/19 (84.2)	13/23 (56.5)
			Month 4 to End of DB	15/19 (78.9)	9/23 (39.1)
			Over the 6-month DB	17/19 (89.5)	15/23 (65.2)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.729 (0.521, 1.020), 0.0695
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.221 (0.040, 1.205), 0.0828
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-24.256 (-50.480, 1.968), 0.0689
	Other	Opioid	Month 1 to 3	19/27 (70.4)	17/25 (68.0)
			Month 4 to End of DB	21/27 (77.8)	16/25 (64.0)
			Over the 6-month DB	21/27 (77.8)	17/25 (68.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.874 (0.625, 1.224), 0.4316
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.607 (0.176, 2.091), 0.5364
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-9.778 (-34.842, 15.286), 0.4370

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Opioid	Month 1 to 3	19/26 (73.1)	17/28 (60.7)
			Month 4 to End of DB	20/26 (76.9)	14/28 (50.0)
			Over the 6-month DB	21/26 (80.8)	19/28 (67.9)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.840 (0.612, 1.153), 0.2838
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.503 (0.143, 1.767), 0.3582
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-12.912 (-37.052, 11.228), 0.2881
	>=25	Opioid	Month 1 to 3	16/20 (80.0)	13/20 (65.0)
			Month 4 to End of DB	16/20 (80.0)	11/20 (55.0)
			Over the 6-month DB	17/20 (85.0)	13/20 (65.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.765 (0.528, 1.108), 0.1492
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.328 (0.071, 1.518), 0.2733
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-20.000 (-47.671, 7.671), 0.1516

N=Number of subjects in treatment group; { }=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Opioid	Month 1 to 3	19/28 (67.9)	16/28 (57.1)
			Month 4 to End of DB	20/28 (71.4)	12/28 (42.9)
			Over the 6-month DB	21/28 (75.0)	18/28 (64.3)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.857 (0.604, 1.215), 0.3876
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.600 (0.189, 1.900), 0.5619
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-10.714 (-35.633, 14.204), 0.3925
	Yes	Opioid	Month 1 to 3	16/18 (88.9)	14/20 (70.0)
			Month 4 to End of DB	16/18 (88.9)	13/20 (65.0)
			Over the 6-month DB	17/18 (94.4)	14/20 (70.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.741 (0.545, 1.009), 0.0555
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.137 (0.015, 1.279), 0.0934
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-24.444 (-49.353, 0.464), 0.0542

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Opioid	Month 1 to 3	18/25 (72.0)	12/24 (50.0)
			Month 4 to End of DB	18/25 (72.0)	8/24 (33.3)
			Over the 6-month DB	20/25 (80.0)	13/24 (54.2)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.677 (0.446, 1.027), 0.0564
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.295 (0.083, 1.049), 0.0718
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-25.833 (-52.296, 0.630), 0.0555
	High	Opioid	Month 1 to 3	17/21 (81.0)	18/24 (75.0)
			Month 4 to End of DB	18/21 (85.7)	17/24 (70.8)
			Over the 6-month DB	18/21 (85.7)	19/24 (79.2)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.924 (0.705, 1.209), 0.5709
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.633 (0.132, 3.044), 0.7050
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-6.548 (-30.030, 16.935), 0.5768

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Opioid	Month 1 to 3	23/33 (69.7)	16/34 (47.1)
			Month 4 to End of DB	24/33 (72.7)	14/34 (41.2)
			Over the 6-month DB	26/33 (78.8)	18/34 (52.9)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.672 (0.467, 0.966), 0.0270
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.303 (0.104, 0.885), 0.0392
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-25.847 (-48.485, -3.209), 0.0259
	Yes	Opioid	Month 1 to 3	12/13 (92.3)	14/14 (100.0)
			Month 4 to End of DB	12/13 (92.3)	11/14 (78.6)
			Over the 6-month DB	12/13 (92.3)	14/14 (100.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		1.083 (0.926, 1.267), 0.2994
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		7.692 (-7.551, 22.935), 0.3086

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Opioid	Month 1 to 3	15/20 (75.0)	13/25 (52.0)
			Month 4 to End of DB	14/20 (70.0)	9/25 (36.0)
			Over the 6-month DB	16/20 (80.0)	14/25 (56.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.700 (0.464, 1.056), 0.0933
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.318 (0.082, 1.228), 0.1185
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-24.000 (-52.227, 4.227), 0.0936
	Yes	Opioid	Month 1 to 3	20/26 (76.9)	17/23 (73.9)
			Month 4 to End of DB	22/26 (84.6)	16/23 (69.6)
			Over the 6-month DB	22/26 (84.6)	18/23 (78.3)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.925 (0.706, 1.212), 0.5704
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.655 (0.153, 2.804), 0.7165
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-6.355 (-29.046, 16.337), 0.5759

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-126 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbrauch von Nicht-Opioiden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Non-Opioid	Month 1 to 3	19/25 (76.0)	13/22 (59.1)
			Month 4 to End of DB	17/25 (68.0)	17/22 (77.3)
			Over the 6-month DB	20/25 (80.0)	18/22 (81.8)
			RR [95%-CI], p-value [1]		1.023 (0.775, 1.350), 0.8757
			OR [95%-CI], p-value [2]		1.125 (0.261, 4.848), 1.0000
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		1.818 (-21.851, 25.488), 0.8777
	>=38	Non-Opioid	Month 1 to 3	14/21 (66.7)	12/26 (46.2)
			Month 4 to End of DB	13/21 (61.9)	12/26 (46.2)
			Over the 6-month DB	14/21 (66.7)	14/26 (53.8)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.808 (0.506, 1.288), 0.3784
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.583 (0.177, 1.919), 0.5506
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-12.821 (-42.207, 16.566), 0.3842

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Non-Opioid	Month 1 to 3	29/41 (70.7)	23/43 (53.5)
			Month 4 to End of DB	26/41 (63.4)	27/43 (62.8)
			Over the 6-month DB	30/41 (73.2)	30/43 (69.8)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.953 (0.728, 1.249), 0.7315
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.846 (0.328, 2.186), 0.8113
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-3.403 (-23.243, 16.437), 0.7338
	Male	Non-Opioid	Month 1 to 3	4/ 5 (80.0)	2/ 5 (40.0)
			Month 4 to End of DB	4/ 5 (80.0)	2/ 5 (40.0)
			Over the 6-month DB	4/ 5 (80.0)	2/ 5 (40.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.500 (0.157, 1.594), 0.2207
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.167 (0.010, 2.821), 0.5238
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-40.000 (-112.922, 32.922), 0.2415

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Non-Opioid	Month 1 to 3	21/34 (61.8)	22/39 (56.4)
			Month 4 to End of DB	20/34 (58.8)	25/39 (64.1)
			Over the 6-month DB	22/34 (64.7)	27/39 (69.2)
			RR [95%-CI], p-value [1]		1.070 (0.773, 1.480), 0.6835
			OR [95%-CI], p-value [2]		1.227 (0.461, 3.265), 0.8038
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		4.525 (-17.735, 26.784), 0.6865
	Non-white	Non-Opioid	Month 1 to 3	12/12 (100.0)	3/ 9 (33.3)
			Month 4 to End of DB	10/12 (83.3)	4/ 9 (44.4)
			Over the 6-month DB	12/12 (100.0)	5/ 9 (55.6)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.556 (0.310, 0.997), 0.0122
			OR [95%-CI], p-value [2]		NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-44.444 (-76.008, -12.881), 0.0083

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Non-Opioid	Month 1 to 3	12/18 (66.7)	9/16 (56.3)
			Month 4 to End of DB	12/18 (66.7)	12/16 (75.0)
			Over the 6-month DB	13/18 (72.2)	12/16 (75.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		1.038 (0.694, 1.553), 0.8567
			OR [95%-CI], p-value [2]		1.154 (0.250, 5.335), 1.0000
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		2.778 (-29.034, 34.589), 0.8599
	Other	Non-Opioid	Month 1 to 3	21/28 (75.0)	16/32 (50.0)
			Month 4 to End of DB	18/28 (64.3)	17/32 (53.1)
			Over the 6-month DB	21/28 (75.0)	20/32 (62.5)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.833 (0.591, 1.174), 0.3031
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.556 (0.182, 1.695), 0.4060
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-12.500 (-36.787, 11.787), 0.3072

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Non-Opioid	Month 1 to 3	12/19 (63.2)	13/23 (56.5)
			Month 4 to End of DB	11/19 (57.9)	12/23 (52.2)
			Over the 6-month DB	12/19 (63.2)	15/23 (65.2)
			RR [95%-CI], p-value [1]		1.033 (0.655, 1.628), 0.8910
			OR [95%-CI], p-value [2]		1.094 (0.308, 3.883), 1.0000
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		2.059 (-28.697, 32.816), 0.8930
	Other	Non-Opioid	Month 1 to 3	21/27 (77.8)	12/25 (48.0)
			Month 4 to End of DB	19/27 (70.4)	17/25 (68.0)
			Over the 6-month DB	22/27 (81.5)	17/25 (68.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.835 (0.604, 1.153), 0.2666
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.483 (0.134, 1.744), 0.3425
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-13.481 (-37.800, 10.837), 0.2708

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Non-Opioid	Month 1 to 3	19/26 (73.1)	12/28 (42.9)
			Month 4 to End of DB	16/26 (61.5)	16/28 (57.1)
			Over the 6-month DB	20/26 (76.9)	17/28 (60.7)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.789 (0.548, 1.137), 0.2043
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.464 (0.142, 1.519), 0.2488
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-16.209 (-41.678, 9.261), 0.2073
	>=25	Non-Opioid	Month 1 to 3	14/20 (70.0)	13/20 (65.0)
			Month 4 to End of DB	14/20 (70.0)	13/20 (65.0)
			Over the 6-month DB	14/20 (70.0)	15/20 (75.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		1.071 (0.731, 1.571), 0.7266
			OR [95%-CI], p-value [2]		1.286 (0.319, 5.175), 1.0000
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		5.000 (-24.281, 34.281), 0.7315

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Non-Opioid	Month 1 to 3	21/28 (75.0)	12/28 (42.9)
			Month 4 to End of DB	18/28 (64.3)	14/28 (50.0)
			Over the 6-month DB	21/28 (75.0)	17/28 (60.7)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.810 (0.561, 1.168), 0.2567
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.515 (0.164, 1.616), 0.3911
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-14.286 (-39.470, 10.898), 0.2604
	Yes	Non-Opioid	Month 1 to 3	12/18 (66.7)	13/20 (65.0)
			Month 4 to End of DB	12/18 (66.7)	15/20 (75.0)
			Over the 6-month DB	13/18 (72.2)	15/20 (75.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		1.038 (0.709, 1.522), 0.8481
			OR [95%-CI], p-value [2]		1.154 (0.272, 4.895), 1.0000
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		2.778 (-27.018, 32.573), 0.8511

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Non-Opioid	Month 1 to 3	18/25 (72.0)	11/24 (45.8)
			Month 4 to End of DB	15/25 (60.0)	16/24 (66.7)
			Over the 6-month DB	18/25 (72.0)	16/24 (66.7)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.926 (0.637, 1.346), 0.6886
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.778 (0.230, 2.628), 0.7624
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-5.333 (-32.342, 21.675), 0.6930
	High	Non-Opioid	Month 1 to 3	15/21 (71.4)	14/24 (58.3)
			Month 4 to End of DB	15/21 (71.4)	13/24 (54.2)
			Over the 6-month DB	16/21 (76.2)	16/24 (66.7)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.875 (0.604, 1.267), 0.4868
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.625 (0.168, 2.327), 0.5284
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-9.524 (-37.311, 18.263), 0.4931

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Type of AHP	Category/Preferred Term	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks (yes vs. no)	Yes	AHP	Non-Opioid	Month 1 to 3	7/13 (53.8)	8/14 (57.1)
				Month 4 to End of DB	7/13 (53.8)	11/14 (78.6)
				Over the 6-month DB	7/13 (53.8)	11/14 (78.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]		1.459 (0.823, 2.587), 0.1814
				OR [95%-CI], p-value [1]		3.143 (0.586, 16.845), 0.2365
				RD (%) [95%-CI], p-value [2]		24.725 (-12.778, 62.229), 0.1867
	No	AHP	Non-Opioid	Month 1 to 3	26/33 (78.8)	17/34 (50.0)
				Month 4 to End of DB	23/33 (69.7)	18/34 (52.9)
				Over the 6-month DB	27/33 (81.8)	21/34 (61.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]		0.755 (0.554, 1.029), 0.0708
				OR [95%-CI], p-value [1]		0.359 (0.117, 1.103), 0.1036
				RD (%) [95%-CI], p-value [2]		-20.053 (-41.827, 1.720), 0.0704

AHP=Acute hepatic porphyria; AIP=Acute intermittent porphyria; N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Analgesic Use during the 6-Month Double-Blind Period, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Period	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Non-Opioid	Month 1 to 3	14/20 (70.0)	12/25 (48.0)
			Month 4 to End of DB	12/20 (60.0)	11/25 (44.0)
			Over the 6-month DB	14/20 (70.0)	14/25 (56.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]		0.800 (0.510, 1.255), 0.3412
			OR [95%-CI], p-value [2]		0.545 (0.158, 1.885), 0.3723
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		-14.000 (-43.697, 15.697), 0.3471
	Yes	Non-Opioid	Month 1 to 3	19/26 (73.1)	13/23 (56.5)
			Month 4 to End of DB	18/26 (69.2)	18/23 (78.3)
			Over the 6-month DB	20/26 (76.9)	18/23 (78.3)
			RR [95%-CI], p-value [1]		1.017 (0.753, 1.375), 0.9117
			OR [95%-CI], p-value [2]		1.080 (0.281, 4.153), 1.0000
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]		1.338 (-23.193, 25.868), 0.9131

N=Number of subjects in treatment group; ( )=Percentage of patients.
If a patient reported more than 1 medication in one category, that patient is counted once for that category. If a patient reported more than 1 medication with a given Preferred Term, that patient is counted only once for that Preferred Term. Medications are coded using the WHO Drug Dictionary (March 2018).
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-127: (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. = 38)	<38	Month 6	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	69.560 (15.914)	69.182 (18.791)
				SEM	3.183	4.006
				Median	70.000	67.500
				Q1, Q3	60.000, 80.000	55.000, 85.000
				Min, Max	40.00, 100.00	33.00, 100.00
			Change from Baseline	n	25	22
				Mean (SD)	4.000 (22.563)	-1.182 (18.978)
				SEM	4.513	4.046
				Median	0.000	-1.500
				Q1, Q3	-10.000, 15.000	-15.000, 5.000
				Min, Max	-45.0, 50.00	-35.0, 40.00

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. = 38)	<38	Month 6	Change from Baseline	LS Mean (SEM)	2.6 (3.2)	0.4 (3.5)
				95% CI	(-3.9, 9.2)	(-6.6, 7.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-2.3 (4.8)
				95% CI		(-11.9, 7.3)
				p-value		0.6342
	>=38	Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	55.143 (22.381)	66.577 (18.164)
				SEM	4.884	3.562
				Median	50.000	70.000
				Q1, Q3	35.000, 75.000	50.000, 80.000
				Min, Max	15.00, 90.00	30.00, 93.00
			Change from Baseline	n	21	26

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. = 38)	>=38	Month 6	Change from Baseline	Mean (SD)	-7.571 (23.746)	10.615 (23.629)
				SEM	5.182	4.634
				Median	-5.000	10.000
				Q1, Q3	-10.000, 10.000	-2.000, 35.000
				Min, Max	-65.0, 30.00	-47.0, 50.00
				LS Mean (SEM)	-5.2 (4.2)	8.7 (3.7)
				95% CI	(-13.6, 3.2)	(1.2, 16.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		13.9 (5.6)
				95% CI		(2.6, 25.3)
				p-value		0.0174

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	63.1 (19.49)	62.5 (23.13)
				SEM	3.04	3.53
				Median	65.0	60.0
				Q1, Q3	45.0, 75.0	45.0, 80.0
				Min, Max	25, 100	10, 100
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	63.8 (20.18)	68.2 (18.61)
				SEM	3.15	2.84
				Median	70.0	70.0
				Q1, Q3	50.0, 80.0	50.0, 85.0
				Min, Max	15, 100	30, 100

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	n	41	43
				Mean (SD)	0.7 (23.57)	5.7 (23.02)
				SEM	3.68	3.51
				Median	0.0	0.0
				Q1, Q3	-10.0, 10.0	-10.0, 20.0
				Min, Max	-65, 50	-47, 50
				LS Mean (SEM)	0.9 (2.85)	5.5 (2.78)
				95% CI	(-4.8, 6.5)	(-0.0, 11.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.6 (3.98)
				95% CI		(-3.3, 12.6)
				p-value		0.2476

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	73.8 (20.05)	63.0 (19.87)
				SEM	8.97	8.89
				Median	85.0	70.0
				Q1, Q3	54.0, 90.0	60.0, 75.0
				Min, Max	50, 90	30, 80
		Month 6	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	56.4 (21.96)	64.0 (16.73)
				SEM	9.82	7.48
				Median	47.0	60.0
				Q1, Q3	40.0, 80.0	60.0, 80.0
				Min, Max	35, 80	40, 80

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	n	5	5
				Mean (SD)	-17.4 (18.27)	1.0 (14.32)
				SEM	8.17	6.40
				Median	-10.0	0.0
				Q1, Q3	-10.0, -10.0	-10.0, 10.0
				Min, Max	-50, -7	-15, 20
				LS Mean (SEM)	-15.1 (6.87)	-1.3 (6.87)
				95% CI	(-31.0, 0.8)	(-17.2, 14.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		13.8 (9.83)
				95% CI		(-8.8, 36.4)
				p-value		0.1980

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	64.6 (19.55)	59.3 (22.53)
				SEM	3.35	3.61
				Median	70.0	60.0
				Q1, Q3	50.0, 75.0	40.0, 80.0
				Min, Max	25, 100	10, 100
		Month 6	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	60.4 (20.81)	65.3 (18.47)
				SEM	3.57	2.96
				Median	62.5	65.0
				Q1, Q3	40.0, 80.0	50.0, 80.0
				Min, Max	15, 90	30, 95

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	n	34	39
				Mean (SD)	-4.2 (21.39)	6.0 (23.53)
				SEM	3.67	3.77
				Median	-2.5	5.0
				Q1, Q3	-10.0, 10.0	-10.0, 20.0
				Min, Max	-65, 45	-47, 50
				LS Mean (SEM)	-2.6 (3.12)	4.5 (2.91)
				95% CI	(-8.8, 3.6)	(-1.3, 10.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.1 (4.28)
				95% CI		(-1.4, 15.7)
				p-value		0.1008

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	63.3 (20.64)	76.7 (17.85)
				SEM	5.96	5.95
				Median	62.5	80.0
				Q1, Q3	42.5, 82.5	70.0, 90.0
				Min, Max	35, 95	50, 100
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	70.3 (17.34)	78.3 (13.92)
				SEM	5.01	4.64
				Median	71.0	80.0
				Q1, Q3	62.5, 80.0	65.0, 85.0
				Min, Max	35, 100	60, 100

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-whit Month 6 e	Change from Baseline	n	12	9
			Mean (SD)	7.1 (28.27)	1.7 (15.81)
			SEM	8.16	5.27
			Median	2.5	0.0
			Q1, Q3	-10.0, 32.5	-10.0, 5.0
			Min, Max	-50, 50	-15, 35
			LS Mean (SEM)	2.2 (4.72)	8.2 (5.48)
			95% CI	(-7.6, 12.1)	(-3.3, 19.6)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.9 (7.35)
			95% CI		(-9.4, 21.2)
			p-value		0.4302

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	61.2 (19.93)	64.6 (22.69)
				SEM	4.70	5.67
				Median	60.0	66.5
				Q1, Q3	45.0, 75.0	45.0, 82.5
				Min, Max	25, 100	30, 100
		Month 6	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	61.4 (15.99)	67.1 (16.00)
				SEM	3.77	4.00
				Median	62.5	65.0
				Q1, Q3	50.0, 70.0	57.5, 82.5
				Min, Max	35, 90	40, 93

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	n	18	16
				Mean (SD)	0.2 (19.37)	2.5 (16.00)
				SEM	4.57	4.00
				Median	-2.5	-1.0
				Q1, Q3	-10.0, 10.0	-10.0, 10.0
				Min, Max	-45, 45	-20, 40
				LS Mean (SEM)	-0.6 (3.14)	3.6 (3.34)
				95% CI	(-7.0, 5.8)	(-3.2, 10.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.2 (4.59)
				95% CI		(-5.2, 13.5)
				p-value		0.3697

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	66.3 (19.51)	61.6 (22.88)
				SEM	3.69	4.04
				Median	70.0	60.0
				Q1, Q3	50.0, 82.5	47.5, 80.0
				Min, Max	30, 95	10, 100
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	64.0 (22.81)	68.1 (19.59)
				SEM	4.31	3.46
				Median	71.0	72.5
				Q1, Q3	40.0, 80.0	50.0, 82.5
				Min, Max	15, 100	30, 100

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	n	28	32
				Mean (SD)	-2.3 (26.23)	6.6 (24.86)
				SEM	4.96	4.40
				Median	0.0	2.5
				Q1, Q3	-11.5, 10.0	-12.5, 27.0
				Min, Max	-65, 50	-47, 50
				LS Mean (SEM)	-0.7 (3.87)	5.0 (3.62)
				95% CI	(-8.4, 7.1)	(-2.2, 12.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.7 (5.30)
				95% CI		(-4.9, 16.3)
				p-value		0.2891

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	66.6 (18.86)	55.4 (22.15)
				SEM	4.33	4.62
				Median	70.0	50.0
				Q1, Q3	50.0, 80.0	40.0, 75.0
				Min, Max	30, 95	10, 100
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	58.4 (23.04)	63.3 (19.87)
				SEM	5.29	4.14
				Median	60.0	64.0
				Q1, Q3	40.0, 80.0	50.0, 80.0
				Min, Max	15, 85	30, 95

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Month 6	Change from Baseline	n	19	23
				Mean (SD)	-8.2 (22.25)	7.8 (27.91)
				SEM	5.10	5.82
				Median	-10.0	10.0
				Q1, Q3	-20.0, 5.0	-20.0, 35.0
				Min, Max	-65, 40	-47, 50
				LS Mean (SEM)	-4.4 (4.84)	4.6 (4.39)
				95% CI	(-14.2, 5.4)	(-4.3, 13.5)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		9.0 (6.60)
				95% CI		(-4.3, 22.3)
				p-value		0.1803

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	62.6 (20.32)	69.1 (21.41)
				SEM	3.91	4.28
				Median	60.0	70.0
				Q1, Q3	45.0, 75.0	50.0, 85.0
				Min, Max	25, 100	30, 100
		Month 6	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	66.2 (17.81)	71.9 (16.02)
				SEM	3.43	3.20
				Median	70.0	70.0
				Q1, Q3	50.0, 80.0	60.0, 85.0
				Min, Max	35, 100	40, 100

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Change from Baseline	n	27	25
				Mean (SD)	3.6 (23.68)	2.8 (15.47)
				SEM	4.56	3.09
				Median	0.0	0.0
				Q1, Q3	-10.0, 20.0	-10.0, 5.0
				Min, Max	-50, 50	-20, 40
				LS Mean (SEM)	1.6 (2.96)	5.0 (3.08)
				95% CI	(-4.3, 7.5)	(-1.2, 11.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.4 (4.29)
				95% CI		(-5.3, 12.0)
				p-value		0.4377

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	62.3 (20.67)	63.8 (23.63)
				SEM	4.05	4.47
				Median	62.5	65.0
				Q1, Q3	45.0, 75.0	40.0, 82.5
				Min, Max	25, 100	30, 100
		Month 6	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	68.0 (20.57)	69.4 (18.73)
				SEM	4.04	3.54
				Median	73.5	70.0
				Q1, Q3	50.0, 85.0	52.5, 85.0
				Min, Max	30, 100	33, 100

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Month 6	Change from Baseline	n	26	28
				Mean (SD)	5.8 (25.14)	5.6 (26.39)
				SEM	4.93	4.99
				Median	7.5	2.5
				Q1, Q3	-10.0, 25.0	-15.0, 34.5
				Min, Max	-50, 50	-47, 50
				LS Mean (SEM)	5.1 (3.76)	6.1 (3.62)
				95% CI	(-2.4, 12.7)	(-1.1, 13.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.0 (5.22)
				95% CI		(-9.5, 11.5)
				p-value		0.8483

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	66.9 (18.35)	60.9 (21.60)
				SEM	4.10	4.83
				Median	72.5	60.0
				Q1, Q3	51.0, 80.0	50.0, 77.5
				Min, Max	40, 95	10, 95
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	56.4 (18.29)	65.5 (17.91)
				SEM	4.09	4.00
				Median	60.0	65.0
				Q1, Q3	41.5, 70.0	52.5, 80.0
				Min, Max	15, 80	30, 90

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Month 6	Change from Baseline	n	20	20
				Mean (SD)	-10.5 (18.13)	4.6 (15.15)
				SEM	4.05	3.39
				Median	-7.0	0.0
				Q1, Q3	-15.0, 0.0	-4.0, 15.0
				Min, Max	-65, 10	-20, 50
				LS Mean (SEM)	-9.3 (3.22)	3.5 (3.22)
				95% CI	(-15.8, -2.8)	(-3.1, 10.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		12.8 (4.56)
				95% CI		(3.5, 22.0)
				p-value		0.0081

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	63.9 (20.70)	58.4 (22.98)
				SEM	3.91	4.34
				Median	67.5	55.0
				Q1, Q3	45.0, 80.0	40.0, 77.5
				Min, Max	25, 95	10, 100
		Month 6	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	64.0 (21.30)	64.3 (19.64)
				SEM	4.02	3.71
				Median	70.0	62.0
				Q1, Q3	45.0, 80.0	50.0, 82.5
				Min, Max	15, 100	30, 95

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	n	28	28
				Mean (SD)	0.1 (28.05)	5.9 (23.31)
				SEM	5.30	4.40
				Median	0.0	0.0
				Q1, Q3	-11.5, 17.5	-10.0, 22.5
				Min, Max	-65, 50	-35, 50
				LS Mean (SEM)	1.9 (3.79)	4.0 (3.79)
				95% CI	(-5.7, 9.5)	(-3.6, 11.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.1 (5.37)
				95% CI		(-8.7, 12.9)
				p-value		0.6956

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	64.8 (18.37)	68.4 (21.30)
				SEM	4.33	4.76
				Median	67.5	70.0
				Q1, Q3	52.0, 80.0	50.0, 82.5
				Min, Max	30, 100	30, 100
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	61.4 (19.02)	72.7 (15.40)
				SEM	4.48	3.44
				Median	62.5	80.0
				Q1, Q3	47.0, 80.0	62.5, 82.5
				Min, Max	30, 90	38, 100

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	-3.4 (14.65)	4.3 (21.13)
				SEM	3.45	4.72
				Median	-3.5	2.5
				Q1, Q3	-10.0, 5.0	-10.0, 17.5
				Min, Max	-40, 30	-47, 40
				LS Mean (SEM)	-4.5 (3.51)	5.3 (3.33)
				95% CI	(-11.6, 2.6)	(-1.4, 12.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		9.8 (4.85)
				95% CI		(0.0, 19.7)
				p-value		0.0498

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	64.4 (20.53)	62.7 (21.21)
				SEM	4.11	4.33
				Median	70.0	65.0
				Q1, Q3	45.0, 75.0	45.0, 80.0
				Min, Max	25, 95	25, 100
		Month 6	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	62.5 (20.30)	62.4 (18.57)
				SEM	4.06	3.79
				Median	70.0	60.0
				Q1, Q3	50.0, 80.0	50.0, 80.0
				Min, Max	15, 90	33, 93

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Month 6	Change from Baseline	n	25	24
				Mean (SD)	-1.9 (26.30)	-0.3 (22.23)
				SEM	5.26	4.54
				Median	-5.0	0.0
				Q1, Q3	-13.0, 10.0	-10.0, 12.5
				Min, Max	-65, 50	-47, 50
				LS Mean (SEM)	-1.3 (3.79)	-0.8 (3.87)
				95% CI	(-8.9, 6.3)	(-8.6, 7.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.5 (5.42)
				95% CI		(-10.4, 11.4)
				p-value		0.9291

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	64.1 (18.97)	62.4 (24.40)
				SEM	4.14	4.98
				Median	60.0	60.0
				Q1, Q3	50.0, 80.0	47.5, 80.0
				Min, Max	30, 100	10, 100
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	63.6 (20.69)	73.1 (16.73)
				SEM	4.52	3.42
				Median	70.0	80.0
				Q1, Q3	47.0, 80.0	62.5, 85.0
				Min, Max	30, 100	30, 100

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Month 6	Change from Baseline	n	21	24
				Mean (SD)	-0.5 (20.49)	10.7 (21.22)
				SEM	4.47	4.33
				Median	0.0	7.5
				Q1, Q3	-10.0, 5.0	-4.0, 32.5
				Min, Max	-50, 40	-20, 50
				LS Mean (SEM)	-0.1 (3.60)	10.2 (3.36)
				95% CI	(-7.4, 7.2)	(3.4, 17.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		10.3 (4.93)
				95% CI		(0.3, 20.2)
				p-value		0.0431

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	68.6 (19.24)	67.2 (22.70)
				SEM	3.35	3.89
				Median	70.0	70.0
				Q1, Q3	54.0, 85.0	50.0, 85.0
				Min, Max	30, 100	10, 100
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	67.7 (19.39)	68.3 (19.44)
				SEM	3.38	3.33
				Median	72.0	72.5
				Q1, Q3	60.0, 80.0	50.0, 85.0
				Min, Max	30, 100	30, 100

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	n	33	34
				Mean (SD)	-0.9 (25.85)	1.1 (19.52)
				SEM	4.50	3.35
				Median	0.0	0.0
				Q1, Q3	-10.0, 15.0	-10.0, 10.0
				Min, Max	-65, 50	-35, 50
				LS Mean (SEM)	-0.6 (3.20)	0.6 (3.15)
				95% CI	(-7.0, 5.8)	(-5.7, 6.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.2 (4.49)
				95% CI		(-7.8, 10.2)
				p-value		0.7851

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	53.2 (16.50)	51.3 (18.65)
				SEM	4.58	4.98
				Median	50.0	42.5
				Q1, Q3	40.0, 70.0	40.0, 70.0
				Min, Max	25, 75	30, 85
		Month 6	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	51.0 (17.88)	66.6 (15.80)
				SEM	4.96	4.22
				Median	50.0	67.5
				Q1, Q3	40.0, 70.0	60.0, 80.0
				Min, Max	15, 75	38, 90

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	n	13	14
				Mean (SD)	-2.2 (17.36)	15.3 (25.72)
				SEM	4.81	6.88
				Median	-5.0	15.0
				Q1, Q3	-10.0, 0.0	0.0, 35.0
				Min, Max	-25, 45	-47, 50
				LS Mean (SEM)	-1.3 (4.68)	14.4 (4.51)
				95% CI	(-11.0, 8.4)	(5.1, 23.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		15.7 (6.50)
				95% CI		(2.3, 29.1)
				p-value		0.0235

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	No	Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	61.200 (20.531)	73.840 (17.771)
				SEM	4.591	3.554
				Median	65.000	80.000
				Q1, Q3	43.500, 80.000	60.000, 85.000
				Min, Max	30.00, 100.00	33.00, 100.00
			Change from Baseline	n	20	25
				Mean (SD)	-7.500 (25.488)	6.840 (20.426)
				SEM	5.699	4.085
				Median	-10.000	5.000
				Q1, Q3	-16.500, 5.000	-2.000, 15.000
				Min, Max	-65.0, 40.00	-27.0, 50.00

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in EQ VAS Score at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	No	Month 6	Change from Baseline	LS Mean (SEM)	-6.9 (3.9)	6.4 (3.5)
				95% CI	(-14.9, 1.0)	(-0.7, 13.5)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		13.4 (5.3)
				95% CI		(2.7, 24.0)
				p-value		0.0150
	Yes	Month 6	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	64.346 (20.345)	61.174 (16.846)
				SEM	3.990	3.513
				Median	70.000	60.000
				Q1, Q3	50.000, 80.000	50.000, 70.000
				Min, Max	15.00, 90.00	30.00, 95.00
			Change from Baseline	n	26	23

VAS=Visual analogue scale; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-128 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der ALA-Konzentration im Urin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline	n	25	22
			Mean (SD)	16.354 (10.478)	19.059 (16.988)
			SEM	2.096	3.622
			Median	15.297	15.860
			Q1, Q3	9.067, 23.095	9.418, 22.917
			Min, Max	0.71, 42.65	1.75, 82.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	24.196 (3.900)	1.341 (4.154)
			95% CI	(16.251, 32.142)	(-7.119, 9.801)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-22.855 (5.700)
			95% CI		(-34.464, -11.246)
			p-value		0.0003

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Baseline	n	21	26
			Mean (SD)	18.355 (11.321)	20.154 (16.611)
			SEM	2.470	3.258
			Median	15.685	16.555
			Q1, Q3	12.469, 24.208	9.249, 23.735
			Min, Max	2.17, 40.12	3.73, 88.85
		Month 6	LS Mean (SEM)	17.534 (3.165)	5.694 (2.723)
			95% CI	(11.105, 23.962)	(0.148, 11.239)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-11.840 (4.176)
			95% CI		(-20.331, -3.349)
			p-value		0.0077

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	n	41	43
			Mean (SD)	16.671 (10.635)	19.825 (17.492)
			SEM	1.661	2.667
			Median	15.664	16.189
			Q1, Q3	9.067, 23.861	8.813, 23.735
			Min, Max	0.71, 42.65	1.75, 88.85
		Month 6	LS Mean (SEM)	22.673 (2.650)	3.735 (2.562)
			95% CI	(17.369, 27.978)	(-1.395, 8.865)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-18.938 (3.687)
			95% CI		(-26.321, -11.555)
			p-value		3.500E-06

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	n	5	5
			Mean (SD)	22.156 (12.095)	18.164 (5.250)
			SEM	5.409	2.348
			Median	23.095	19.090
			Q1, Q3	14.476, 24.888	14.479, 22.701
			Min, Max	8.19, 40.12	11.21, 23.34
		Month 6	LS Mean (SEM)	NA (NA)	NA (NA)
			95% CI	(NA, NA)	(NA, NA)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		NA (NA)
			95% CI		(NA, NA)
			p-value		NA

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	n	34	39
			Mean (SD)	17.499 (10.818)	20.561 (17.959)
			SEM	1.855	2.876
			Median	15.675	16.922
			Q1, Q3	9.067, 24.641	9.249, 23.735
			Min, Max	0.71, 40.12	1.75, 88.85
		Month 6	LS Mean (SEM)	24.832 (3.291)	4.041 (2.972)
			95% CI	(18.216, 31.448)	(-1.940, 10.022)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-20.791 (4.436)
			95% CI		(-29.712, -11.870)
			p-value		2.361E-05

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures;
N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo ar
derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interactio
as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimat
denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	n	12	9
			Mean (SD)	16.612 (11.178)	15.715 (8.257)
			SEM	3.227	2.752
			Median	15.238	15.715
			Q1, Q3	8.499, 22.595	9.418, 22.701
			Min, Max	2.19, 42.65	2.76, 29.05
		Month 6	LS Mean (SEM)	16.784 (1.791)	3.089 (2.070)
			95% CI	(13.034, 20.535)	(-1.245, 7.423)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-13.695 (2.738)
			95% CI		(-19.427, -7.963)
			p-value		8.013E-05

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	n	18	16
			Mean (SD)	12.173 (8.505)	14.758 (7.276)
			SEM	2.005	1.819
			Median	9.990	16.380
			Q1, Q3	4.110, 19.762	8.035, 20.532
			Min, Max	0.71, 25.55	1.75, 23.90
		Month 6	LS Mean (SEM)	14.939 (1.640)	1.460 (1.723)
			95% CI	(11.523, 18.355)	(-2.131, 5.051)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-13.479 (2.393)
			95% CI		(-18.461, -8.498)
			p-value		1.469E-05

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	n	28	32
			Mean (SD)	20.542 (10.966)	22.099 (19.348)
			SEM	2.072	3.420
			Median	16.641	16.318
			Q1, Q3	13.437, 28.895	9.712, 29.030
			Min, Max	2.19, 42.65	2.76, 88.85
		Month 6	LS Mean (SEM)	24.473 (3.620)	4.997 (3.273)
			95% CI	(17.181, 31.764)	(-1.602, 11.596)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-19.476 (4.881)
			95% CI		(-29.310, -9.641)
			p-value		0.0002

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	n	19	23
			Mean (SD)	22.230 (10.353)	26.613 (20.875)
			SEM	2.375	4.353
			Median	18.164	21.842
			Q1, Q3	15.157, 31.774	12.644, 32.437
			Min, Max	8.19, 40.12	5.70, 88.85
		Month 6	LS Mean (SEM)	29.572 (5.348)	5.929 (4.633)
			95% CI	(18.615, 40.530)	(-3.586, 15.445)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-23.643 (7.078)
			95% CI		(-38.160, -9.127)
			p-value		0.0024

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	n	27	25
			Mean (SD)	13.775 (9.840)	13.248 (7.206)
			SEM	1.894	1.441
			Median	13.693	13.445
			Q1, Q3	5.106, 19.762	6.821, 19.515
			Min, Max	0.71, 42.65	1.75, 23.90
		Month 6	LS Mean (SEM)	15.136 (1.219)	2.422 (1.253)
			95% CI	(12.683, 17.588)	(-0.099, 4.942)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-12.714 (1.748)
			95% CI		(-16.230, -9.197)
			p-value		3.031E-09

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	n	26	28
			Mean (SD)	18.668 (9.773)	22.355 (19.532)
			SEM	1.917	3.691
			Median	16.641	16.380
			Q1, Q3	10.965, 24.641	11.626, 23.597
			Min, Max	2.19, 42.65	5.70, 88.85
		Month 6	LS Mean (SEM)	21.325 (2.767)	2.826 (2.473)
			95% CI	(15.467, 27.183)	(-2.469, 8.120)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-18.500 (3.714)
			95% CI		(-26.400, -10.599)
			p-value		0.0002

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	n	20	20
			Mean (SD)	15.446 (12.006)	15.868 (10.715)
			SEM	2.685	2.396
			Median	14.627	16.035
			Q1, Q3	4.608, 21.186	6.026, 22.593
			Min, Max	0.71, 40.12	1.75, 37.25
		Month 6	LS Mean (SEM)	22.049 (4.062)	5.450 (4.061)
			95% CI	(13.823, 30.276)	(-2.775, 13.676)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-16.599 (5.744)
			95% CI		(-28.232, -4.966)
			p-value		0.0064

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	n	25	24
			Mean (SD)	15.112 (12.467)	15.833 (8.628)
			SEM	2.493	1.761
			Median	10.965	15.521
			Q1, Q3	5.106, 19.762	8.665, 21.205
			Min, Max	0.71, 42.65	1.75, 37.25
		Month 6	LS Mean (SEM)	13.894 (1.352)	1.765 (1.372)
			95% CI	(11.166, 16.622)	(-1.006, 4.537)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-12.129 (1.927)
			95% CI		(-16.018, -8.240)
			p-value		1.537E-07

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	n	21	24
			Mean (SD)	19.834 (7.934)	23.470 (21.429)
			SEM	1.731	4.374
			Median	18.164	18.006
			Q1, Q3	14.476, 24.641	9.712, 29.030
			Min, Max	6.03, 36.79	2.76, 88.85
		Month 6	LS Mean (SEM)	31.700 (4.844)	6.082 (4.295)
			95% CI	(21.847, 41.553)	(-2.674, 14.837)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-25.619 (6.476)
			95% CI		(-38.803, -12.434)
			p-value		0.0004

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) at Each Visit during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates (low vs. high)	Low	Baseline	n	25	24
			LS Mean (SEM)	13.894 (1.352)	1.765 (1.372)
			95% CI	(11.166, 16.622)	(-1.006, 4.537)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-12.129 (1.927)
			95% CI		(-16.018, -8.240)
			p-value		1.537E-07
	High	Baseline	n	21	24
			LS Mean (SEM)	31.700 (4.844)	6.082 (4.295)
			95% CI	(21.847, 41.553)	(-2.674, 14.837)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-25.619 (6.476)
			95% CI		(-38.803, -12.434)
			p-value		0.0004

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	n	33	34
			Mean (SD)	20.142 (10.709)	16.643 (9.617)
			SEM	1.864	1.649
			Median	17.310	15.431
			Q1, Q3	13.182, 25.551	9.249, 22.917
			Min, Max	2.19, 42.65	1.75, 37.25
		Month 6	LS Mean (SEM)	24.355 (3.347)	4.828 (3.211)
			95% CI	(17.607, 31.104)	(-1.653, 11.308)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-19.527 (4.642)
			95% CI		(-28.891, -10.164)
			p-value		0.0001

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	n	13	14
			Mean (SD)	9.971 (7.123)	26.959 (26.115)
			SEM	1.976	6.980
			Median	8.193	20.338
			Q1, Q3	4.110, 15.685	11.207, 23.905
			Min, Max	0.71, 24.21	3.73, 88.85
		Month 6	LS Mean (SEM)	16.661 (2.499)	2.184 (2.367)
			95% CI	(11.494, 21.829)	(-2.719, 7.086)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-14.478 (3.596)
			95% CI		(-21.903, -7.052)
			p-value		0.0005

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline	n	20	25
			Mean (SD)	23.694 (10.554)	22.380 (20.812)
			SEM	2.360	4.162
			Median	22.595	16.189
			Q1, Q3	15.227, 32.317	12.644, 23.343
			Min, Max	9.07, 42.65	1.75, 88.85
		Month 6	LS Mean (SEM)	18.702 (3.203)	4.417 (2.907)
			95% CI	(12.236, 25.167)	(-1.448, 10.283)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-14.285 (4.326)
			95% CI		(-23.014, -5.555)
			p-value		0.0020

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Baseline	n	26	23
			Mean (SD)	12.324 (8.163)	16.687 (9.975)
			SEM	1.601	2.080
			Median	11.717	16.572
			Q1, Q3	5.106, 16.361	7.866, 23.460
			Min, Max	0.71, 31.07	2.76, 35.16
		Month 6	LS Mean (SEM)	23.980 (3.421)	2.890 (3.426)
			95% CI	(17.063, 30.897)	(-4.060, 9.839)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-21.090 (4.856)
			95% CI		(-30.922, -11.259)
			p-value		0.0001

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-129 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der PBG-Konzentration im Urin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline	n	25	22
			Mean (SD)	42.337 (23.947)	48.342 (39.513)
			SEM	4.789	8.424
			Median	41.332	39.075
			Q1, Q3	28.663, 58.292	17.688, 59.508
			Min, Max	0.36, 83.97	0.44, 147.17
		Month 6	LS Mean (SEM)	48.939 (6.507)	4.900 (6.954)
			95% CI	(35.819, 62.058)	(-9.116, 18.916)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-44.038 (9.527)
			95% CI		(-63.242, -24.835)
			p-value		3.352E-05

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Baseline	n	21	26
			Mean (SD)	49.033 (25.280)	49.558 (30.232)
			SEM	5.517	5.929
			Median	42.580	42.510
			Q1, Q3	32.067, 63.429	33.971, 63.594
			Min, Max	14.02, 106.47	5.71, 150.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	43.188 (7.017)	18.199 (6.046)
			95% CI	(29.048, 57.329)	(5.994, 30.405)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-24.989 (9.263)
			95% CI		(-43.669, -6.310)
			p-value		0.0099

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	n	41	43
			Mean (SD)	45.548 (24.893)	48.787 (35.782)
			SEM	3.888	5.457
			Median	41.332	39.372
			Q1, Q3	30.102, 63.429	28.857, 63.096
			Min, Max	0.36, 106.47	0.44, 150.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	48.198 (5.246)	11.997 (5.092)
			95% CI	(37.754, 58.642)	(1.857, 22.137)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-36.200 (7.312)
			95% CI		(-50.759, -21.642)
			p-value		4.233E-06

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	n	5	5
			Mean (SD)	44.129 (23.780)	50.839 (21.557)
			SEM	10.635	9.641
			Median	42.520	50.883
			Q1, Q3	29.338, 62.268	45.805, 68.021
			Min, Max	14.02, 72.50	17.69, 71.80
		Month 6	LS Mean (SEM)	NA (NA)	NA (NA)
			95% CI	(NA, NA)	(NA, NA)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		NA (NA)
			95% CI		(NA, NA)
			p-value		NA

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	n	34	39
			Mean (SD)	47.345 (25.552)	49.173 (34.206)
			SEM	4.382	5.477
			Median	43.435	40.944
			Q1, Q3	29.285, 68.880	20.868, 68.021
			Min, Max	0.36, 106.47	0.44, 150.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	50.599 (6.288)	12.721 (5.702)
			95% CI	(38.052, 63.146)	(1.334, 24.109)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-37.878 (8.489)
			95% CI		(-54.821, -20.934)
			p-value		3.187E-05

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	n	12	9
			Mean (SD)	39.865 (21.351)	48.256 (37.391)
			SEM	6.164	12.464
			Median	39.833	38.259
			Q1, Q3	30.558, 57.949	35.706, 45.805
			Min, Max	1.51, 72.53	11.01, 143.59
		Month 6	LS Mean (SEM)	39.503 (4.000)	10.136 (4.611)
			95% CI	(31.114, 47.893)	(0.463, 19.809)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-29.367 (6.123)
			95% CI		(-42.208, -16.526)
			p-value		0.0001

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	n	18	16
			Mean (SD)	35.019 (19.891)	33.615 (20.366)
			SEM	4.688	5.091
			Median	32.196	36.544
			Q1, Q3	17.336, 50.637	17.698, 46.542
			Min, Max	0.36, 68.88	2.99, 70.08
		Month 6	LS Mean (SEM)	37.685 (2.673)	6.450 (2.794)
			95% CI	(32.215, 43.156)	(0.726, 12.175)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-31.235 (3.866)
			95% CI		(-39.151, -23.319)
			p-value		8.096E-09

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	n	28	32
			Mean (SD)	52.063 (25.201)	56.693 (37.567)
			SEM	4.763	6.641
			Median	49.476	48.344
			Q1, Q3	31.923, 72.207	35.861, 69.990
			Min, Max	1.51, 106.47	0.44, 150.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	52.099 (7.453)	15.388 (6.832)
			95% CI	(37.162, 67.036)	(1.684, 29.092)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-36.710 (10.113)
			95% CI		(-56.985, -16.436)
			p-value		0.0006

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	n	19	23
			Mean (SD)	57.448 (25.572)	67.447 (38.187)
			SEM	5.867	7.963
			Median	60.748	59.508
			Q1, Q3	32.067, 75.743	39.444, 75.000
			Min, Max	14.02, 106.47	15.42, 150.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	60.893 (10.842)	18.228 (9.519)
			95% CI	(38.961, 82.826)	(-1.064, 37.520)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-42.665 (14.441)
			95% CI		(-71.898, -13.433)
			p-value		0.0053

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	n	27	25
			Mean (SD)	36.911 (20.174)	32.031 (18.870)
			SEM	3.883	3.774
			Median	33.444	37.114
			Q1, Q3	25.797, 57.179	17.688, 39.671
			Min, Max	0.36, 72.53	0.44, 70.08
		Month 6	LS Mean (SEM)	36.818 (2.138)	7.911 (2.201)
			95% CI	(32.520, 41.117)	(3.486, 12.336)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-28.907 (3.077)
			95% CI		(-35.095, -22.720)
			p-value		1.845E-12

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	n	26	28
			Mean (SD)	45.766 (20.191)	52.731 (33.531)
			SEM	3.960	6.337
			Median	41.926	39.558
			Q1, Q3	31.751, 60.748	35.485, 65.639
			Min, Max	1.51, 96.10	15.42, 150.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	42.415 (4.137)	10.336 (3.795)
			95% CI	(33.923, 50.907)	(2.512, 18.159)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-32.080 (5.623)
			95% CI		(-43.640, -20.519)
			p-value		5.377E-06

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	n	20	20
			Mean (SD)	44.910 (29.786)	43.778 (35.807)
			SEM	6.660	8.007
			Median	40.353	39.861
			Q1, Q3	16.319, 71.021	12.462, 60.095
			Min, Max	0.36, 106.47	0.44, 143.59
		Month 6	LS Mean (SEM)	53.434 (9.454)	15.457 (9.463)
			95% CI	(34.303, 72.565)	(-3.693, 34.606)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-37.977 (13.377)
			95% CI		(-65.046, -10.909)
			p-value		0.0072

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	n	28	28
			Mean (SD)	40.396 (23.690)	49.110 (29.204)
			SEM	4.477	5.519
			Median	32.611	45.577
			Q1, Q3	27.265, 57.393	35.861, 65.888
			Min, Max	0.36, 106.47	0.44, 143.59
		Month 6	LS Mean (SEM)	37.441 (5.042)	13.121 (4.991)
			95% CI	(27.332, 47.549)	(3.109, 23.132)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-24.320 (7.115)
			95% CI		(-38.587, -10.053)
			p-value		0.0012

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	n	18	20
			Mean (SD)	53.169 (24.394)	48.847 (41.437)
			SEM	5.750	9.266
			Median	54.464	37.247
			Q1, Q3	34.937, 72.535	24.862, 59.847
			Min, Max	7.91, 96.10	2.99, 150.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	58.227 (9.089)	9.963 (8.317)
			95% CI	(39.796, 76.658)	(-6.940, 26.865)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-48.265 (12.322)
			95% CI		(-73.274, -23.256)
			p-value		0.0004

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	n	25	24
			Mean (SD)	41.380 (28.000)	38.452 (21.517)
			SEM	5.600	4.392
			Median	31.778	36.920
			Q1, Q3	17.336, 63.429	19.376, 48.785
			Min, Max	0.36, 106.47	2.99, 98.41
		Month 6	LS Mean (SEM)	32.679 (2.847)	6.560 (2.884)
			95% CI	(26.936, 38.422)	(0.739, 12.381)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-26.119 (4.055)
			95% CI		(-34.300, -17.937)
			p-value		9.021E-08

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	n	21	24
			Mean (SD)	50.173 (19.181)	59.549 (41.527)
			SEM	4.186	8.477
			Median	42.580	52.704
			Q1, Q3	34.937, 60.748	37.735, 70.941
			Min, Max	28.66, 96.10	0.44, 150.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	64.581 (9.347)	18.077 (8.420)
			95% CI	(45.741, 83.420)	(1.081, 35.073)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-46.504 (12.587)
			95% CI		(-71.889, -21.119)
			p-value		0.0006

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	n	33	34
			Mean (SD)	51.011 (23.794)	44.301 (27.854)
			SEM	4.142	4.777
			Median	45.814	38.567
			Q1, Q3	32.067, 68.880	33.575, 59.508
			Min, Max	1.51, 106.47	0.44, 143.59
		Month 6	LS Mean (SEM)	50.998 (6.481)	13.154 (6.265)
			95% CI	(38.030, 63.967)	(0.612, 25.697)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-37.844 (9.020)
			95% CI		(-55.897, -19.791)
			p-value		9.383E-05

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	n	13	14
			Mean (SD)	31.136 (20.930)	60.415 (45.972)
			SEM	5.805	12.286
			Median	30.102	53.647
			Q1, Q3	15.302, 42.580	20.868, 72.671
			Min, Max	0.36, 69.54	5.71, 150.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	37.591 (5.036)	11.339 (4.764)
			95% CI	(27.239, 47.943)	(1.533, 21.144)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-26.253 (7.202)
			95% CI		(-41.046, -11.459)
			p-value		0.0012

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline	n	20	25
			Mean (SD)	59.387 (23.157)	55.803 (39.645)
			SEM	5.178	7.929
			Median	60.280	38.778
			Q1, Q3	39.833, 74.139	35.706, 68.021
			Min, Max	25.80, 106.47	2.99, 150.00
		Month 6	LS Mean (SEM)	43.879 (7.599)	15.584 (6.896)
			95% CI	(28.551, 59.208)	(1.678, 29.490)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-28.296 (10.262)
			95% CI		(-48.994, -7.597)
			p-value		0.0085

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Creatinine Normalized Urinary ALA (mmol/mol) during the 6-Month Double-Blind Period, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Baseline	n	26	23
			Mean (SD)	34.630 (19.939)	41.607 (26.558)
			SEM	3.910	5.538
			Median	32.209	39.671
			Q1, Q3	17.336, 50.637	17.688, 59.508
			Min, Max	0.36, 69.54	0.44, 103.77
		Month 6	LS Mean (SEM)	48.709 (5.862)	7.773 (5.934)
			95% CI	(36.932, 60.485)	(-4.174, 19.719)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-40.936 (8.360)
			95% CI		(-57.745, -24.128)
			p-value		1.143E-05

AIP=Acute intermittent porphyria; ALA=Aminolevulinic acid; CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference < 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität* (PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	40.457 (10.591)	42.520 (9.681)
				SEM	2.118	2.064
				Median	42.820	44.310
				Q1, Q3	33.480, 49.300	36.310, 51.030
				Min, Max	17.42, 53.86	24.73, 54.60
		Month 6	Actual	n	25	21
				Mean (SD)	42.867 (10.765)	46.770 (9.005)
				SEM	2.153	1.965
				Median	42.640	46.510
				Q1, Q3	36.760, 51.300	39.820, 55.290
				Min, Max	21.11, 59.38	29.74, 60.23
			Change from Baseline	n	25	21
				Mean (SD)	2.410 (7.785)	4.354 (9.905)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.557	2.162
				Median	2.090	2.620
				Q1, Q3	-5.540, 7.540	-1.470, 10.560
				Min, Max	-8.67, 18.84	-14.30, 24.36
				LS Mean (SEM)	2.085 (1.578)	4.664 (1.703)
				95% CI	(-1.095, 5.265)	(1.234, 8.094)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.579 (2.327)
				95% CI		(-2.109, 7.267)
				p-value		0.2736
	>=38	Baseline	Actual	n	20	26
				Mean (SD)	35.163 (8.079)	36.879 (9.361)
				SEM	1.806	1.836
				Median	34.180	37.725
				Q1, Q3	30.535, 40.135	29.800, 44.370

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Baseline	Actual	Min, Max	15.04, 52.06	17.74, 58.12
		Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	35.772 (7.093)	42.656 (12.442)
				SEM	1.548	2.440
				Median	34.560	44.050
				Q1, Q3	29.760, 40.850	30.050, 54.100
				Min, Max	26.63, 48.37	21.72, 62.13
			Change from Baseline	n	20	26
				Mean (SD)	0.910 (7.612)	5.777 (8.336)
				SEM	1.702	1.635
				Median	-0.225	6.040
				Q1, Q3	-3.625, 4.795	0.240, 12.810
				Min, Max	-14.86, 16.77	-12.15, 18.65
				LS Mean (SEM)	0.775 (1.770)	5.892 (1.552)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.793, 4.344)	(2.762, 9.022)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.117 (2.358)
				95% CI		(0.362, 9.872)
				p-value		0.0356

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Program name: S:¥Biometrics¥ALN-AS1¥AS1-003¥31_2019_Mar_01_Interim_Lock_Adhoc¥Programs¥Internal¥t_german_sf12_mmrm_subgrp3.sas

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	40	43
				Mean (SD)	37.475 (10.076)	39.645 (9.896)
				SEM	1.593	1.509
				Median	35.040	40.190
				Q1, Q3	31.170, 47.900	33.870, 46.590
				Min, Max	15.04, 53.86	17.74, 58.12
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	39.728 (10.080)	44.601 (10.881)
				SEM	1.574	1.659
				Median	40.390	45.720
				Q1, Q3	30.430, 47.700	36.840, 54.990
				Min, Max	21.11, 59.38	21.72, 61.87
			Change from Baseline	n	40	43
				Mean (SD)	2.502 (7.456)	4.956 (8.911)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.179	1.359
				Median	1.720	4.020
				Q1, Q3	-3.475, 7.005	-1.470, 11.830
				Min, Max	-8.67, 18.84	-14.30, 24.36
				LS Mean (SEM)	2.247 (1.234)	5.198 (1.190)
				95% CI	(-0.209, 4.703)	(2.830, 7.567)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.952 (1.718)
				95% CI		(-0.468, 6.371)
				p-value		0.0897
	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	43.136 (5.946)	37.914 (10.140)
				SEM	2.659	4.535
				Median	43.160	41.200
				Q1, Q3	39.450, 44.650	32.270, 44.730

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	Min, Max	36.36, 52.06	23.19, 48.18
		Month 6	Actual	n	5	4
				Mean (SD)	38.806 (8.574)	43.345 (15.386)
				SEM	3.835	7.693
				Median	42.400	41.425
				Q1, Q3	29.790, 43.800	30.935, 55.755
				Min, Max	29.67, 48.37	28.40, 62.13
			Change from Baseline	n	5	4
				Mean (SD)	-4.330 (7.158)	7.135 (11.115)
				SEM	3.201	5.557
				Median	-3.690	9.580
				Q1, Q3	-6.690, -0.760	-1.260, 15.530
				Min, Max	-14.86, 4.35	-7.73, 17.11
				LS Mean (SEM)	-3.107 (4.361)	4.960 (4.452)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-13.412, 7.198)	(-5.380, 15.300)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		8.067 (6.356)
				95% CI		(-6.725, 22.859)
				p-value		0.2419

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	33	39
				Mean (SD)	36.947 (10.250)	39.001 (10.081)
				SEM	1.784	1.614
				Median	35.090	39.370
				Q1, Q3	31.440, 43.890	32.270, 44.860
				Min, Max	15.04, 53.86	17.74, 58.12
		Month 6	Actual	n	34	38
				Mean (SD)	38.627 (9.439)	43.971 (11.147)
				SEM	1.619	1.808
				Median	37.545	46.050
				Q1, Q3	29.790, 45.460	35.830, 54.400
				Min, Max	21.11, 55.45	21.72, 61.87
			Change from Baseline	n	33	38
				Mean (SD)	1.948 (8.029)	5.122 (8.810)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.398	1.429
				Median	1.480	4.605
				Q1, Q3	-3.560, 5.660	-1.470, 11.830
				Min, Max	-14.86, 18.84	-14.30, 23.15
				LS Mean (SEM)	1.684 (1.368)	5.294 (1.268)
				95% CI	(-1.045, 4.413)	(2.764, 7.824)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.610 (1.869)
				95% CI		(-0.118, 7.338)
				p-value		0.0575
	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	41.286 (8.067)	41.477 (8.882)
				SEM	2.329	2.961
				Median	42.990	45.400
				Q1, Q3	34.235, 48.755	40.410, 46.590

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	Min, Max	29.00, 50.61	25.88, 51.10
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	42.464 (10.836)	46.701 (11.383)
				SEM	3.128	3.794
				Median	41.315	45.500
				Q1, Q3	33.215, 53.200	40.650, 58.320
				Min, Max	27.10, 59.38	30.05, 62.13
			Change from Baseline	n	12	9
				Mean (SD)	1.178 (6.823)	5.224 (10.315)
				SEM	1.970	3.438
				Median	0.335	2.060
				Q1, Q3	-5.695, 6.740	-1.040, 12.920
				Min, Max	-6.69, 11.67	-7.73, 24.36
				LS Mean (SEM)	1.159 (2.482)	5.240 (2.866)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-whit e Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-4.053, 6.371)	(-0.778, 11.258)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.081 (3.792)
			95% CI		(-3.880, 12.042)
			p-value		0.2959

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	35.712 (10.524)	40.606 (10.879)
				SEM	2.480	2.720
				Median	34.355	42.150
				Q1, Q3	29.750, 43.160	33.870, 47.945
				Min, Max	17.42, 53.86	17.74, 58.12
		Month 6	Actual	n	18	15
				Mean (SD)	37.195 (9.634)	42.653 (11.810)
				SEM	2.271	3.049
				Median	37.475	43.790
				Q1, Q3	27.870, 44.670	29.740, 52.130
				Min, Max	21.11, 55.04	21.72, 61.87
			Change from Baseline	n	18	15
				Mean (SD)	1.483 (7.545)	2.321 (7.957)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.778	2.055
				Median	-0.225	2.620
				Q1, Q3	-3.990, 6.470	-4.530, 5.010
				Min, Max	-7.61, 17.25	-12.15, 16.58
				LS Mean (SEM)	1.199 (1.747)	2.557 (1.902)
				95% CI	(-2.371, 4.769)	(-1.325, 6.438)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.358 (2.605)
				95% CI		(-3.958, 6.674)
				p-value		0.6058
	Other	Baseline	Actual	n	27	32
				Mean (SD)	39.699 (9.175)	38.894 (9.387)
				SEM	1.766	1.659
				Median	39.450	39.745
				Q1, Q3	32.610, 49.020	30.315, 46.565

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	Min, Max	15.04, 53.58	23.19, 54.60
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	41.192 (9.830)	45.357 (10.867)
				SEM	1.858	1.921
				Median	40.760	47.265
				Q1, Q3	33.600, 49.490	36.335, 55.080
				Min, Max	23.94, 59.38	25.84, 62.13
			Change from Baseline	n	27	32
				Mean (SD)	1.916 (7.871)	6.463 (9.266)
				SEM	1.515	1.638
				Median	2.080	7.805
				Q1, Q3	-3.690, 5.940	-1.255, 12.865
				Min, Max	-14.86, 18.84	-14.30, 24.36
				LS Mean (SEM)	2.054 (1.583)	6.347 (1.454)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.117, 5.226)	(3.434, 9.259)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.292 (2.151)
				95% CI		(-0.016, 8.600)
				p-value		0.0508

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	Actual	n	18	23
				Mean (SD)	37.569 (9.540)	37.473 (9.261)
				SEM	2.249	1.931
				Median	35.260	38.770
				Q1, Q3	32.250, 44.650	28.360, 44.340
				Min, Max	15.04, 53.58	23.19, 54.60
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	39.986 (8.811)	43.983 (10.792)
				SEM	2.021	2.250
				Median	40.670	45.720
				Q1, Q3	32.860, 48.180	34.840, 54.400
				Min, Max	23.94, 55.45	25.84, 60.23
			Change from Baseline	n	18	23
				Mean (SD)	2.985 (8.522)	6.510 (9.914)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.009	2.067
				Median	2.790	8.390
				Q1, Q3	-3.560, 7.730	-1.930, 12.810
				Min, Max	-14.86, 18.84	-14.30, 24.36
				LS Mean (SEM)	3.007 (2.000)	6.493 (1.769)
				95% CI	(-1.041, 7.055)	(2.912, 10.074)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.486 (2.670)
				95% CI		(-1.919, 8.891)
				p-value		0.1996
	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	38.460 (10.167)	41.297 (10.157)
				SEM	1.957	2.031
				Median	37.790	44.730
				Q1, Q3	30.170, 48.340	33.870, 48.180

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	Actual	Min, Max	17.42, 53.86	17.74, 58.12
		Month 6	Actual	n	27	24
				Mean (SD)	39.376 (10.671)	44.984 (11.637)
				SEM	2.054	2.375
				Median	40.390	45.940
				Q1, Q3	29.450, 47.700	39.345, 55.725
				Min, Max	21.11, 59.38	21.72, 62.13
			Change from Baseline	n	27	24
				Mean (SD)	0.915 (7.070)	3.830 (8.011)
				SEM	1.361	1.635
				Median	-0.530	3.185
				Q1, Q3	-5.540, 5.940	-1.255, 10.755
				Min, Max	-7.61, 17.25	-12.15, 16.59
				LS Mean (SEM)	0.735 (1.418)	3.971 (1.494)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.115, 3.585)	(0.970, 6.972)
	.			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.236 (2.068)
				95% CI		(-0.919, 7.391)
				p-value		0.1240

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (<25 vs. >= 25)	<25	Baseline	Actual	n	25	28
				Mean (SD)	39.134 (9.257)	41.261 (9.501)
				SEM	1.851	1.795
				Median	37.790	41.775
				Q1, Q3	32.610, 47.460	35.195, 46.685
				Min, Max	17.42, 53.58	17.74, 58.12
		Month 6	Actual	n	26	27
				Mean (SD)	41.275 (10.090)	43.829 (11.301)
				SEM	1.979	2.175
				Median	40.760	41.630
				Q1, Q3	34.340, 50.360	34.840, 54.990
				Min, Max	23.94, 59.38	21.72, 61.87

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (<25 vs. >= 25)	<25	Month 6	Change from Baseline	n	25	27
				Mean (SD)	2.601 (7.873)	2.696 (8.782)
				SEM	1.575	1.690
				Median	2.080	2.060
				Q1, Q3	-3.220, 6.470	-4.410, 9.680
				Min, Max	-8.67, 18.84	-14.30, 23.15
				LS Mean (SEM)	2.300 (1.614)	2.928 (1.539)
				95% CI	(-0.941, 5.541)	(-0.162, 6.018)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.628 (2.236)
				95% CI		(-3.862, 5.118)
				p-value		0.7799
	>=25	Baseline	Actual	n	20	20

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (<25 vs. >= 25)	>=25	Baseline	Actual	Mean (SD)	36.816 (10.581)	36.950 (9.958)
				SEM	2.366	2.227
				Median	34.950	36.495
				Q1, Q3	30.460, 46.835	26.670, 45.670
				Min, Max	15.04, 53.86	23.73, 54.08
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	37.487 (9.333)	45.392 (11.098)
				SEM	2.087	2.482
				Median	35.935	47.755
				Q1, Q3	29.620, 44.275	37.600, 53.710
				Min, Max	21.11, 55.10	25.84, 62.13
			Change from Baseline	n	20	20

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (<25 vs. >= 25)	>=25	Month 6	Change from Baseline	Mean (SD)	0.671 (7.439)	8.442 (8.394)
				SEM	1.663	1.877
				Median	0.380	7.785
				Q1, Q3	-3.875, 4.420	1.705, 16.200
				Min, Max	-14.86, 16.77	-6.49, 24.36
				LS Mean (SEM)	0.658 (1.670)	8.455 (1.670)
				95% CI	(-2.727, 4.044)	(5.069, 11.840)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.796 (2.361)
				95% CI		(3.009, 12.584)
				p-value		0.0022

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	27	28
				Mean (SD)	36.496 (10.507)	39.300 (11.174)
				SEM	2.022	2.112
				Median	36.360	41.105
				Q1, Q3	30.020, 44.650	27.585, 47.480
				Min, Max	15.04, 53.86	17.74, 58.12
		Month 6	Actual	n	28	27
				Mean (SD)	38.888 (10.924)	45.529 (10.967)
				SEM	2.064	2.111
				Median	38.850	46.380
				Q1, Q3	29.480, 47.940	36.840, 55.170
				Min, Max	21.11, 59.38	27.42, 62.13
			Change from Baseline	n	27	27
				Mean (SD)	2.730 (9.130)	6.430 (8.512)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.757	1.638
				Median	1.960	6.870
				Q1, Q3	-5.850, 11.040	1.180, 12.810
				Min, Max	-14.86, 18.84	-14.30, 24.36
				LS Mean (SEM)	2.381 (1.575)	6.722 (1.563)
				95% CI	(-0.780, 5.542)	(3.586, 9.857)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.340 (2.226)
				95% CI		(-0.127, 8.808)
				p-value		0.0566
	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	40.516 (8.396)	39.696 (7.831)
				SEM	1.979	1.751
				Median	37.270	39.540
				Q1, Q3	33.720, 49.300	33.920, 44.830

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	29.75, 53.58	25.06, 54.08
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	40.778 (8.047)	43.098 (11.455)
				SEM	1.897	2.561
				Median	41.710	44.755
				Q1, Q3	34.560, 45.460	32.705, 53.115
				Min, Max	27.45, 55.10	21.72, 58.32
			Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	0.262 (4.519)	3.402 (9.553)
				SEM	1.065	2.136
				Median	-0.225	2.070
				Q1, Q3	-3.560, 4.350	-4.470, 10.035
				Min, Max	-7.12, 7.73	-12.15, 23.15
				LS Mean (SEM)	0.347 (1.779)	3.327 (1.687)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.262, 3.957)	(-0.097, 6.751)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.980 (2.453)
				95% CI		(-1.998, 7.958)
				p-value		0.2325

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	38.964 (11.203)	41.439 (9.947)
				SEM	2.241	2.031
				Median	41.070	41.380
				Q1, Q3	33.480, 48.340	36.045, 49.975
				Min, Max	15.04, 53.86	17.74, 58.12
		Month 6	Actual	n	25	23
				Mean (SD)	41.469 (10.128)	44.972 (10.493)
				SEM	2.026	2.188
				Median	41.610	45.720
				Q1, Q3	33.800, 48.370	36.840, 55.290
				Min, Max	21.11, 59.38	27.38, 61.87
			Change from Baseline	n	25	23
				Mean (SD)	2.505 (8.374)	3.676 (8.382)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.675	1.748
				Median	1.480	3.750
				Q1, Q3	-3.690, 7.540	-3.540, 10.560
				Min, Max	-14.86, 17.25	-14.30, 16.59
				LS Mean (SEM)	2.154 (1.520)	3.976 (1.572)
				95% CI	(-0.907, 5.216)	(0.812, 7.140)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.822 (2.194)
				95% CI		(-2.594, 6.237)
				p-value		0.4106
	High	Baseline	Actual	n	20	24
				Mean (SD)	37.029 (7.913)	37.490 (9.498)
				SEM	1.769	1.939
				Median	34.950	38.250
				Q1, Q3	31.635, 41.990	27.400, 45.670

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	Actual	Min, Max	24.85, 52.02	23.19, 54.08
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	37.436 (9.259)	44.036 (11.898)
				SEM	2.021	2.429
				Median	36.140	47.250
				Q1, Q3	29.670, 42.640	32.020, 54.250
				Min, Max	23.94, 55.45	21.72, 62.13
			Change from Baseline	n	20	24
				Mean (SD)	0.791 (6.747)	6.546 (9.511)
				SEM	1.509	1.941
				Median	0.450	6.040
				Q1, Q3	-3.775, 3.755	1.005, 13.670
				Min, Max	-8.67, 18.84	-12.15, 24.36
				LS Mean (SEM)	0.745 (1.847)	6.584 (1.686)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.983, 4.474)	(3.180, 9.988)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.838 (2.501)
				95% CI		(0.789, 10.888)
				p-value		0.0245

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	32	34
				Mean (SD)	41.820 (8.197)	41.396 (9.839)
				SEM	1.449	1.687
				Median	42.565	42.545
				Q1, Q3	34.950, 49.235	33.870, 49.670
				Min, Max	24.85, 53.86	23.19, 58.12
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	42.590 (9.161)	45.995 (10.362)
				SEM	1.595	1.777
				Median	42.400	46.445
				Q1, Q3	36.760, 50.360	38.360, 55.290
				Min, Max	27.10, 59.38	27.38, 62.13
			Change from Baseline	n	32	34
				Mean (SD)	1.171 (7.818)	4.599 (9.058)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.382	1.553
				Median	0.335	3.185
				Q1, Q3	-4.650, 5.800	-1.930, 12.810
				Min, Max	-14.86, 18.84	-14.30, 24.36
				LS Mean (SEM)	1.235 (1.394)	4.533 (1.352)
				95% CI	(-1.550, 4.021)	(1.831, 7.236)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.298 (1.942)
				95% CI		(-0.583, 7.179)
				p-value		0.0944
	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	28.958 (7.250)	34.774 (8.361)
				SEM	2.011	2.234
				Median	30.900	35.195
				Q1, Q3	27.900, 33.480	28.360, 42.350

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	15.04, 39.45	17.74, 44.80
		Month 6	Actual	n	13	13
				Mean (SD)	32.108 (7.369)	40.568 (12.477)
				SEM	2.044	3.461
				Median	30.430	41.420
				Q1, Q3	27.450, 34.560	29.740, 52.130
				Min, Max	21.11, 44.67	21.72, 57.12
			Change from Baseline	n	13	13
				Mean (SD)	3.151 (7.355)	6.559 (9.034)
				SEM	2.040	2.506
				Median	1.480	9.250
				Q1, Q3	-0.530, 7.540	1.230, 10.310
				Min, Max	-8.67, 16.77	-12.15, 23.15
				LS Mean (SEM)	2.703 (2.323)	6.721 (2.292)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.084, 7.491)	(2.000, 11.441)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.017 (3.344)
				95% CI		(-2.869, 10.903)
				p-value		0.2409

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	42.057 (8.260)	42.186 (9.754)
				SEM	1.847	1.951
				Median	43.525	44.340
				Q1, Q3	34.180, 49.585	38.770, 49.670
				Min, Max	29.00, 53.58	23.19, 58.12
		Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	43.463 (9.740)	48.454 (10.016)
				SEM	2.178	2.003
				Median	43.260	50.240
				Q1, Q3	36.725, 50.955	40.650, 56.710
				Min, Max	23.94, 59.38	28.40, 62.13
			Change from Baseline	n	20	25
				Mean (SD)	1.406 (7.416)	6.267 (9.760)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.658	1.952
				Median	2.085	5.210
				Q1, Q3	-3.725, 6.205	0.240, 12.920
				Min, Max	-14.86, 13.88	-14.30, 24.36
				LS Mean (SEM)	1.376 (1.832)	6.280 (1.639)
				95% CI	(-2.322, 5.074)	(2.972, 9.587)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.904 (2.458)
				95% CI		(-0.057, 9.865)
				p-value		0.0526
	Yes	Baseline	Actual	n	25	23
				Mean (SD)	34.942 (9.967)	36.507 (9.215)
				SEM	1.993	1.921
				Median	35.090	36.310
				Q1, Q3	30.020, 40.820	28.360, 44.730

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	15.04, 53.86	17.74, 54.60
		Month 6	Actual	n	26	22
				Mean (SD)	36.678 (9.032)	39.995 (10.787)
				SEM	1.771	2.300
				Median	35.660	39.890
				Q1, Q3	29.290, 43.800	29.740, 49.000
				Min, Max	21.11, 55.45	21.72, 55.78
			Change from Baseline	n	25	22
				Mean (SD)	2.013 (7.988)	3.862 (8.074)
				SEM	1.598	1.721
				Median	0.080	2.765
				Q1, Q3	-3.560, 5.240	-1.470, 10.310
				Min, Max	-7.12, 18.84	-12.15, 16.58
				LS Mean (SEM)	1.833 (1.493)	4.023 (1.579)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in PCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.175, 4.840)	(0.845, 7.201)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.190 (2.175)
				95% CI		(-2.190, 6.570)
				p-value		0.3193

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	<38	Baseline	Actual	n	24	22
				Mean (SD)	41.623 (10.065)	43.144 (11.132)
				SEM	2.055	2.373
				Median	47.750	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	45.367 (11.288)	44.861 (11.618)
				SEM	2.258	2.477
				Median	47.750	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 57.690
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	24	22
				Mean (SD)	4.224 (8.913)	1.718 (11.348)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	<38	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.819	2.419
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 11.925	-9.940, 9.940
				Min, Max	-13.91, 23.85	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	3.912 (1.928)	2.058 (2.014)
				95% CI	(0.024, 7.800)	(-2.003, 6.119)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.854 (2.791)
				95% CI		(-7.482, 3.774)
				p-value		0.5100
	>=38	Baseline	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	36.583 (8.921)	32.616 (8.693)
				SEM	1.947	1.705
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	23.900, 33.840

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	>=38	Baseline	Actual	Min, Max	23.90, 47.75	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	36.394 (8.125)	41.637 (11.616)
				SEM	1.773	2.278
				Median	33.840	40.795
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 47.75	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	21	26
				Mean (SD)	-0.189 (7.947)	9.020 (9.544)
				SEM	1.734	1.872
				Median	0.000	9.940
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 13.91	-9.94, 23.85
				LS Mean (SEM)	0.538 (1.858)	8.362 (1.670)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	>=38	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.204, 4.279)	(4.999, 11.725)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.824 (2.521)
				95% CI		(2.748, 12.900)
				p-value		0.0033

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	40	43
				Mean (SD)	39.503 (9.825)	36.658 (10.537)
				SEM	1.554	1.607
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	42.419 (10.863)	42.853 (11.641)
				SEM	1.697	1.775
				Median	47.750	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	40	43
				Mean (SD)	3.131 (8.382)	6.194 (10.792)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.325	1.646
				Median	0.000	5.970
				Q1, Q3	0.000, 9.940	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 23.85	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	3.626 (1.445)	5.675 (1.395)
				95% CI	(0.750, 6.501)	(2.899, 8.450)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.049 (2.016)
				95% CI		(-1.962, 6.059)
				p-value		0.3124
	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	37.416 (10.269)	44.174 (14.966)
				SEM	4.593	6.693
				Median	33.840	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 57.690

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	Min, Max	23.90, 47.75	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	31.852 (4.445)	45.368 (12.367)
				SEM	1.988	5.531
				Median	33.840	47.750
				Q1, Q3	33.840, 33.840	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 33.84	33.84, 63.66
			Change from Baseline	n	5	5
				Mean (SD)	-5.564 (7.619)	1.194 (12.380)
				SEM	3.407	5.537
				Median	0.000	5.970
				Q1, Q3	-13.910, 0.000	-9.940, 9.940
				Min, Max	-13.91, 0.00	-13.91, 13.91
				LS Mean (SEM)	-7.583 (3.554)	3.213 (3.554)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-15.901, 0.734)	(-5.104, 11.531)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		10.796 (5.129)
				95% CI		(-1.186, 22.779)
				p-value		0.0710

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	33	39
				Mean (SD)	38.717 (9.864)	36.846 (10.112)
				SEM	1.717	1.619
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	40.678 (10.359)	41.993 (10.808)
				SEM	1.777	1.731
				Median	40.795	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	33	39
				Mean (SD)	2.168 (7.846)	5.147 (10.874)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.366	1.741
				Median	0.000	5.970
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 23.85	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	2.600 (1.537)	4.782 (1.414)
				95% CI	(-0.466, 5.667)	(1.962, 7.601)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.181 (2.092)
				95% CI		(-1.992, 6.354)
				p-value		0.3007
	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	40.795 (9.791)	40.022 (15.217)
				SEM	2.827	5.072
				Median	40.795	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	23.900, 57.690

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	Min, Max	23.90, 57.69	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	42.949 (12.470)	47.976 (14.281)
				SEM	3.600	4.760
				Median	40.795	47.750
				Q1, Q3	33.840, 52.720	33.840, 63.660
				Min, Max	23.90, 63.66	33.84, 63.66
			Change from Baseline	n	12	9
				Mean (SD)	2.154 (11.031)	7.953 (11.545)
				SEM	3.184	3.848
				Median	2.985	5.970
				Q1, Q3	-6.955, 11.925	5.970, 9.940
				Min, Max	-13.91, 13.91	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	2.130 (3.060)	7.674 (3.535)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-4.281, 8.541)	(0.266, 15.081)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.543 (4.675)
				95% CI		(-4.253, 15.340)
				p-value		0.2506

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	42.672 (9.452)	38.435 (11.166)
				SEM	2.228	2.791
				Median	47.750	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	42.452 (11.489)	40.299 (11.418)
				SEM	2.708	2.855
				Median	47.750	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	18	16
				Mean (SD)	-0.221 (8.234)	1.864 (7.558)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.941	1.890
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 7.955
				Min, Max	-13.91, 23.85	-13.91, 13.91
				LS Mean (SEM)	0.250 (1.867)	1.191 (1.992)
				95% CI	(-3.560, 4.059)	(-2.871, 5.254)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.942 (2.755)
				95% CI		(-4.676, 6.560)
				p-value		0.7347
	Other	Baseline	Actual	n	27	32
				Mean (SD)	37.004 (9.488)	36.944 (11.243)
				SEM	1.826	1.987
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	28.870, 47.750

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	Min, Max	23.90, 57.69	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	40.511 (10.562)	44.523 (11.620)
				SEM	1.996	2.054
				Median	33.840	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 52.720
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	27	32
				Mean (SD)	3.754 (8.738)	7.578 (11.929)
				SEM	1.682	2.109
				Median	0.000	9.940
				Q1, Q3	0.000, 13.910	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 13.91	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	3.768 (1.848)	7.567 (1.697)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(0.067, 7.469)	(4.167, 10.966)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.799 (2.509)
				95% CI		(-1.227, 8.824)
				p-value		0.1356

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	Actual	n	18	23
				Mean (SD)	35.495 (8.790)	34.876 (8.865)
				SEM	2.072	1.849
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	23.900, 47.750
				Min, Max	23.90, 47.75	23.90, 47.75
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	37.186 (7.978)	41.962 (10.668)
				SEM	1.830	2.224
				Median	33.840	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 47.75	23.90, 57.69
			Change from Baseline	n	18	23
				Mean (SD)	1.877 (8.050)	7.086 (12.539)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.897	2.614
				Median	0.000	9.940
				Q1, Q3	0.000, 9.940	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 13.91	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	2.067 (2.191)	6.937 (1.939)
				95% CI	(-2.370, 6.505)	(3.012, 10.863)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.870 (2.927)
				95% CI		(-1.056, 10.796)
				p-value		0.1044
	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	41.789 (9.737)	39.802 (12.570)
				SEM	1.874	2.514
				Median	47.750	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	Actual	Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	44.145 (11.786)	44.175 (12.533)
				SEM	2.268	2.507
				Median	47.750	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	27	25
				Mean (SD)	2.356 (9.208)	4.374 (9.287)
				SEM	1.772	1.857
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 9.940	0.000, 9.940
				Min, Max	-13.91, 23.85	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	2.626 (1.719)	3.966 (1.789)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-0.830, 6.081)	(0.371, 7.561)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.340 (2.485)
				95% CI		(-3.653, 6.334)
				p-value		0.5920

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	Actual	n	25	28
				Mean (SD)	37.735 (10.478)	39.446 (12.036)
				SEM	2.096	2.275
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	41.637 (11.616)	45.410 (11.553)
				SEM	2.278	2.183
				Median	40.795	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 57.690
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	25	28
				Mean (SD)	4.214 (8.912)	5.964 (12.464)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.782	2.356
				Median	0.000	7.955
				Q1, Q3	0.000, 13.910	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 23.85	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	3.697 (1.971)	6.293 (1.861)
				95% CI	(-0.261, 7.656)	(2.556, 10.031)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.596 (2.714)
				95% CI		(-2.854, 8.046)
				p-value		0.3434
	>=25	Baseline	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	41.192 (8.701)	34.634 (9.264)
				SEM	1.946	2.072
				Median	47.750	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	28.870, 33.840

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	Actual	Min, Max	23.90, 47.75	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	40.795 (10.041)	39.901 (11.178)
				SEM	2.245	2.500
				Median	40.795	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 57.69	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	20	20
				Mean (SD)	-0.397 (7.834)	5.267 (8.634)
				SEM	1.752	1.931
				Median	0.000	2.985
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 11.925
				Min, Max	-13.91, 13.91	-9.94, 23.85
				LS Mean (SEM)	0.337 (1.839)	4.533 (1.839)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.382, 4.056)	(0.814, 8.252)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.196 (2.651)
				95% CI		(-1.162, 9.554)
				p-value		0.1214

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	27	28
				Mean (SD)	37.151 (10.013)	38.381 (12.226)
				SEM	1.927	2.311
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	23.900, 47.750
				Min, Max	23.90, 57.69	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	40.653 (11.746)	42.428 (11.629)
				SEM	2.220	2.198
				Median	40.795	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	27	28
				Mean (SD)	3.754 (8.928)	4.047 (12.222)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.718	2.310
				Median	0.000	2.985
				Q1, Q3	0.000, 9.940	-4.970, 11.925
				Min, Max	-13.91, 23.85	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	3.474 (1.884)	4.317 (1.850)
				95% CI	(-0.305, 7.254)	(0.606, 8.028)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.842 (2.642)
				95% CI		(-4.457, 6.142)
				p-value		0.7511
	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	42.452 (8.730)	36.125 (9.505)
				SEM	2.058	2.125
				Median	47.750	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 33.840

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	33.84, 63.66	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	42.231 (9.533)	44.076 (11.808)
				SEM	2.247	2.640
				Median	40.795	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 52.720
				Min, Max	33.84, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	-0.221 (7.916)	7.950 (8.603)
				SEM	1.866	1.924
				Median	0.000	9.940
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 13.91	-9.94, 23.85
				LS Mean (SEM)	0.543 (1.956)	7.169 (1.862)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

AMNOG Dossier Table 233
Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.424, 4.509)	(3.394, 10.944)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		6.627 (2.759)
				95% CI		(1.038, 12.215)
				p-value		0.0214

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	39.722 (8.303)	37.814 (11.574)
				SEM	1.661	2.363
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	28.870, 47.750
				Min, Max	23.90, 47.75	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	42.584 (9.821)	43.031 (10.836)
				SEM	1.964	2.212
				Median	47.750	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 57.69	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	25	24
				Mean (SD)	2.862 (9.805)	5.218 (11.117)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.961	2.269
				Median	0.000	2.985
				Q1, Q3	0.000, 9.940	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 23.85	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	3.291 (1.840)	4.599 (1.880)
				95% CI	(-0.412, 6.993)	(0.815, 8.383)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.309 (2.636)
				95% CI		(-3.995, 6.612)
				p-value		0.6218
	High	Baseline	Actual	n	20	24
				Mean (SD)	38.709 (11.563)	37.069 (10.883)
				SEM	2.585	2.222
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	Actual	Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	39.708 (12.017)	43.198 (12.565)
				SEM	2.622	2.565
				Median	33.840	40.795
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 52.720
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	20	24
				Mean (SD)	1.293 (7.159)	6.129 (10.963)
				SEM	1.601	2.238
				Median	0.000	7.955
				Q1, Q3	0.000, 2.985	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 13.91	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	1.538 (2.042)	5.925 (1.864)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.586, 5.661)	(2.162, 9.688)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.387 (2.768)
				95% CI		(-1.200, 9.975)
				p-value		0.1205

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	32	34
				Mean (SD)	39.926 (10.134)	38.691 (11.776)
				SEM	1.791	2.020
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	42.813 (10.945)	44.479 (11.050)
				SEM	1.905	1.895
				Median	47.750	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 63.66
			Change from Baseline	n	32	34
				Mean (SD)	3.168 (9.347)	5.788 (10.209)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.652	1.751
				Median	0.000	7.955
				Q1, Q3	0.000, 11.925	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 23.85	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	3.361 (1.562)	5.521 (1.516)
				95% CI	(0.241, 6.482)	(2.492, 8.550)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.160 (2.178)
				95% CI		(-2.191, 6.511)
				p-value		0.3251
	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	37.661 (9.015)	34.407 (9.005)
				SEM	2.500	2.407
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 33.840

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	23.90, 47.75	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	37.355 (9.943)	39.801 (12.667)
				SEM	2.758	3.385
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 57.69	23.90, 57.69
			Change from Baseline	n	13	14
				Mean (SD)	-0.305 (6.382)	5.394 (12.938)
				SEM	1.770	3.458
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 13.910
				Min, Max	-13.91, 9.94	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	0.742 (2.864)	4.421 (2.759)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-5.184, 6.669)	(-1.287, 10.130)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.679 (4.001)
				95% CI		(-4.596, 11.954)
				p-value		0.3673

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	No	Baseline	Actual	n	19	25
				Mean (SD)	40.638 (9.516)	38.052 (11.888)
				SEM	2.183	2.378
				Median	47.750	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 57.69	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	40.895 (11.215)	47.991 (10.725)
				SEM	2.508	2.145
				Median	33.840	47.750
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 57.690
				Min, Max	23.90, 63.66	33.84, 63.66
			Change from Baseline	n	19	25
				Mean (SD)	0.628 (8.142)	9.939 (9.513)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.868	1.903
				Median	0.000	9.940
				Q1, Q3	0.000, 5.970	5.970, 13.910
				Min, Max	-13.91, 13.91	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	1.073 (1.901)	9.495 (1.658)
				95% CI	(-2.765, 4.910)	(6.148, 12.843)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		8.423 (2.529)
				95% CI		(3.319, 13.526)
				p-value		0.0018
	Yes	Baseline	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	38.273 (10.030)	36.777 (10.446)
				SEM	1.967	2.178
				Median	33.840	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 57.69
		Month 6	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	41.560 (10.775)	37.814 (10.292)
				SEM	2.113	2.146
				Median	47.750	33.840
				Q1, Q3	33.840, 47.750	33.840, 47.750
				Min, Max	23.90, 63.66	23.90, 57.69
			Change from Baseline	n	26	23
				Mean (SD)	3.287 (9.028)	1.037 (10.650)
				SEM	1.771	2.221
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 9.940	-9.940, 9.940
				Min, Max	-13.91, 23.85	-13.91, 23.85
				LS Mean (SEM)	3.630 (1.743)	0.649 (1.854)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in General Health (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(0.121, 7.139)	(-3.082, 4.380)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-2.981 (2.548)
				95% CI		(-8.108, 2.147)
				p-value		0.2480

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Physische Funktionsfähigkeit* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	43.524 (11.477)	45.255 (11.327)
				SEM	2.295	2.415
				Median	41.320	45.255
				Q1, Q3	33.450, 57.060	41.320, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	45.412 (10.685)	46.686 (9.832)
				SEM	2.137	2.096
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	41.320, 57.060	41.320, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	25	22
				Mean (SD)	1.889 (7.961)	1.431 (11.808)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.592	2.517
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	-7.870, 7.870
				Min, Max	-15.74, 15.74	-23.61, 23.61
				LS Mean (SEM)	1.527 (1.688)	1.842 (1.800)
				95% CI	(-1.875, 4.928)	(-1.784, 5.469)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.315 (2.471)
				95% CI		(-4.663, 5.293)
				p-value		0.8991
	>=38	Baseline	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	38.322 (9.791)	40.715 (11.763)
				SEM	2.136	2.307
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	33.450, 41.320	33.450, 49.190

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Baseline	Actual	Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	38.697 (8.740)	43.439 (12.701)
				SEM	1.907	2.491
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	33.450, 41.320	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	21	26
				Mean (SD)	0.375 (7.661)	2.724 (8.008)
				SEM	1.672	1.571
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 7.870
				Min, Max	-23.61, 15.74	-7.87, 15.74
				LS Mean (SEM)	0.033 (1.635)	3.052 (1.470)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.262, 3.329)	(0.089, 6.015)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.019 (2.205)
				95% CI		(-1.423, 7.461)
				p-value		0.1778

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	40.168 (10.928)	43.150 (11.753)
				SEM	1.707	1.792
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	33.450, 49.190	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	42.088 (10.530)	44.980 (11.307)
				SEM	1.645	1.724
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	33.450, 49.190	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	41	43
				Mean (SD)	1.920 (7.209)	1.830 (9.841)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.126	1.501
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	0.000, 7.870
				Min, Max	-15.74, 15.74	-23.61, 23.61
				LS Mean (SEM)	1.407 (1.232)	2.350 (1.203)
				95% CI	(-1.044, 3.857)	(-0.044, 4.743)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.943 (1.728)
				95% CI		(-2.495, 4.380)
				p-value		0.5868
	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	49.190 (7.870)	39.746 (11.673)
				SEM	3.520	5.220
				Median	49.190	41.320
				Q1, Q3	41.320, 57.060	33.450, 41.320

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	Min, Max	41.32, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	44.468 (8.973)	44.468 (14.297)
				SEM	4.013	6.394
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	41.320, 49.190	33.450, 57.060
				Min, Max	33.45, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	5	5
				Mean (SD)	-4.722 (10.559)	4.722 (10.559)
				SEM	4.722	4.722
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 15.740
				Min, Max	-23.61, 0.00	-7.87, 15.74
				LS Mean (SEM)	-2.562 (4.854)	2.562 (4.854)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-13.741, 8.617)	(-8.617, 13.741)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.124 (7.145)
				95% CI		(-11.208, 21.456)
				p-value		0.4927

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	40.163 (10.810)	42.733 (11.959)
				SEM	1.854	1.915
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	33.450, 49.190	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	40.857 (10.423)	44.751 (11.532)
				SEM	1.788	1.847
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	33.450, 49.190	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	34	39
				Mean (SD)	0.694 (7.595)	2.018 (10.007)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.303	1.602
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	0.000, 7.870
				Min, Max	-23.61, 15.74	-23.61, 23.61
				LS Mean (SEM)	0.217 (1.394)	2.434 (1.301)
				95% CI	(-2.562, 2.997)	(-0.161, 5.028)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.217 (1.911)
				95% CI		(-1.595, 6.028)
				p-value		0.2501
	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	43.943 (11.297)	43.069 (10.974)
				SEM	3.261	3.658
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	33.450, 57.060	41.320, 49.190

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	46.567 (9.087)	45.692 (11.878)
				SEM	2.623	3.959
				Median	45.255	49.190
				Q1, Q3	41.320, 57.060	33.450, 57.060
				Min, Max	33.45, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	12	9
				Mean (SD)	2.623 (8.445)	2.623 (9.639)
				SEM	2.438	3.213
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	0.000, 7.870
				Min, Max	-15.74, 15.74	-7.87, 23.61
				LS Mean (SEM)	2.843 (2.321)	2.467 (2.678)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-whit Month 6 e	Change from Baseline	95% CI	(-2.031, 7.718)	(-3.158, 8.093)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.376 (3.545)
			95% CI		(-7.823, 7.071)
			p-value		0.9167

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	36.948 (10.180)	44.271 (12.485)
				SEM	2.399	3.121
				Median	33.450	45.255
				Q1, Q3	25.580, 41.320	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	38.697 (9.733)	44.763 (12.516)
				SEM	2.294	3.129
				Median	37.385	49.190
				Q1, Q3	33.450, 41.320	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	18	16
				Mean (SD)	1.749 (5.762)	0.492 (8.843)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.358	2.211
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	-7.870, 7.870
				Min, Max	-7.87, 15.74	-15.74, 15.74
				LS Mean (SEM)	0.977 (1.673)	1.426 (1.784)
				95% CI	(-2.431, 4.385)	(-2.208, 5.059)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.449 (2.494)
				95% CI		(-4.627, 5.524)
				p-value		0.8583
	Other	Baseline	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	43.850 (10.721)	42.058 (11.371)
				SEM	2.026	2.010
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	41.320, 57.060	33.450, 53.125

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	44.693 (10.144)	45.009 (11.127)
				SEM	1.917	1.967
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	41.320, 57.060	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	28	32
				Mean (SD)	0.843 (8.919)	2.951 (10.339)
				SEM	1.686	1.828
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	0.000, 11.805
				Min, Max	-23.61, 15.74	-23.61, 23.61
				LS Mean (SEM)	1.258 (1.624)	2.589 (1.519)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.995, 4.510)	(-0.453, 5.631)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.331 (2.227)
				95% CI		(-3.128, 5.790)
				p-value		0.5524

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	42.148 (10.459)	41.320 (11.380)
				SEM	2.399	2.373
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	33.450, 49.190	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	42.977 (10.354)	44.400 (11.315)
				SEM	2.375	2.359
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	33.450, 57.060	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	19	23
				Mean (SD)	0.828 (9.420)	3.080 (11.064)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.161	2.307
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	0.000, 15.740
				Min, Max	-23.61, 15.74	-23.61, 23.61
				LS Mean (SEM)	1.035 (2.104)	2.909 (1.912)
				95% CI	(-3.220, 5.289)	(-0.957, 6.776)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.875 (2.844)
				95% CI		(-3.876, 7.625)
				p-value		0.5136
	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	40.446 (11.412)	44.153 (11.996)
				SEM	2.196	2.399
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	33.450, 49.190	33.450, 57.060

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	Actual	Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	41.903 (10.451)	45.412 (11.831)
				SEM	2.011	2.366
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	33.450, 49.190	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	27	25
				Mean (SD)	1.457 (6.562)	1.259 (8.705)
				SEM	1.263	1.741
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	-7.870, 7.870
				Min, Max	-15.74, 15.74	-15.74, 15.74
				LS Mean (SEM)	0.979 (1.371)	1.815 (1.426)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.774, 3.733)	(-1.050, 4.680)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.835 (1.989)
				95% CI		(-3.159, 4.830)
				p-value		0.6762

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (<25 vs. >= 25)	<25	Baseline	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	42.531 (10.126)	44.974 (10.598)
				SEM	1.986	2.003
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	41.320, 49.190	41.320, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	44.952 (9.504)	44.974 (11.826)
				SEM	1.864	2.235
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	41.320, 57.060	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	26	28
				Mean (SD)	2.422 (7.636)	0.000 (10.272)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (<25 vs. >= 25)	<25	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.498	1.941
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	-7.870, 7.870
				Min, Max	-15.74, 15.74	-23.61, 23.61
				LS Mean (SEM)	1.979 (1.658)	0.446 (1.598)
				95% CI	(-1.348, 5.307)	(-2.761, 3.653)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.533 (2.309)
				95% CI		(-6.168, 3.101)
				p-value		0.5096
	>=25	Baseline	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	39.353 (11.942)	39.746 (12.664)
				SEM	2.670	2.832
				Median	33.450	37.385
				Q1, Q3	29.515, 49.190	25.580, 53.125

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (<25 vs. >= 25)	>=25	Baseline	Actual	Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	38.959 (10.559)	44.862 (11.268)
				SEM	2.361	2.520
				Median	37.385	49.190
				Q1, Q3	33.450, 45.255	37.385, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	20	20
				Mean (SD)	-0.393 (7.860)	5.116 (8.574)
				SEM	1.757	1.917
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 15.740
				Min, Max	-23.61, 15.74	-7.87, 23.61
				LS Mean (SEM)	-0.464 (1.618)	5.186 (1.618)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (<25 vs. >= 25)	>=25	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.742, 2.815)	(1.907, 8.464)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.649 (2.289)
				95% CI		(1.013, 10.285)
				p-value		0.0183

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	40.196 (10.862)	42.444 (13.154)
				SEM	2.053	2.486
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	29.515, 45.255	25.580, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	41.601 (10.380)	45.255 (11.232)
				SEM	1.962	2.123
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	33.450, 49.190	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	28	28
				Mean (SD)	1.405 (9.101)	2.811 (9.630)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.720	1.820
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	0.000, 7.870
				Min, Max	-23.61, 15.74	-23.61, 23.61
				LS Mean (SEM)	0.957 (1.531)	3.260 (1.531)
				95% CI	(-2.115, 4.028)	(0.188, 6.331)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.303 (2.170)
				95% CI		(-2.048, 6.654)
				p-value		0.2933
	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	42.632 (11.211)	43.288 (9.511)
				SEM	2.643	2.127
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	33.450, 57.060	33.450, 49.190

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	43.506 (10.387)	44.468 (12.085)
				SEM	2.448	2.702
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	33.450, 57.060	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	0.874 (5.323)	1.181 (10.301)
				SEM	1.255	2.303
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 0.000	-7.870, 7.870
				Min, Max	-7.87, 15.74	-15.74, 23.61
				LS Mean (SEM)	0.801 (1.910)	1.290 (1.812)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.
Program name: S:¥Biometrics¥ALN-AS1¥AS1-003¥31 2019 Mar 01 Interim Lock Adhoc¥Programs¥Internal¥t german sf12 mmrm subgrp3.sas

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.076, 4.679)	(-2.389, 4.969)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.489 (2.634)
				95% CI		(-4.857, 5.835)
				p-value		0.8538

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	43.209 (11.195)	43.943 (10.802)
				SEM	2.239	2.205
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	33.450, 57.060	37.385, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	43.838 (10.829)	44.927 (11.364)
				SEM	2.166	2.320
				Median	41.320	45.255
				Q1, Q3	33.450, 57.060	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	25	24
				Mean (SD)	0.630 (8.476)	0.984 (9.931)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.695	2.027
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 0.000	-3.935, 7.870
				Min, Max	-23.61, 15.74	-23.61, 15.74
				LS Mean (SEM)	0.520 (1.697)	1.142 (1.732)
				95% CI	(-2.895, 3.934)	(-2.344, 4.627)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.622 (2.425)
				95% CI		(-4.258, 5.502)
				p-value		0.7987
	High	Baseline	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	38.697 (10.361)	41.648 (12.600)
				SEM	2.261	2.572
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	33.450, 41.320	29.515, 57.060

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	Actual	Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	40.570 (9.608)	44.927 (11.829)
				SEM	2.097	2.415
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	33.450, 41.320	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	21	24
				Mean (SD)	1.874 (6.997)	3.279 (9.823)
				SEM	1.527	2.005
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	0.000, 11.805
				Min, Max	-15.74, 15.74	-7.87, 23.61
				LS Mean (SEM)	1.315 (1.697)	3.768 (1.586)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.108, 4.738)	(0.568, 6.969)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.454 (2.331)
				95% CI		(-2.248, 7.156)
				p-value		0.2984

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	44.420 (10.400)	43.635 (12.026)
				SEM	1.810	2.062
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	41.320, 57.060	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	45.613 (9.036)	45.024 (11.336)
				SEM	1.573	1.944
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	41.320, 57.060	33.450, 57.060
				Min, Max	33.45, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	33	34
				Mean (SD)	1.192 (7.900)	1.389 (9.968)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.375	1.710
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	0.000, 7.870
				Min, Max	-23.61, 15.74	-23.61, 23.61
				LS Mean (SEM)	1.366 (1.362)	1.250 (1.342)
				95% CI	(-1.354, 4.087)	(-1.430, 3.931)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.116 (1.912)
				95% CI		(-3.936, 3.704)
				p-value		0.9519
	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	32.845 (7.509)	40.758 (10.898)
				SEM	2.082	2.913
				Median	33.450	41.320
				Q1, Q3	25.580, 33.450	33.450, 49.190

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	25.58, 49.19	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	34.055 (8.776)	44.693 (12.237)
				SEM	2.434	3.270
				Median	33.450	49.190
				Q1, Q3	25.580, 41.320	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 49.19	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	13	14
				Mean (SD)	1.211 (7.768)	3.935 (9.639)
				SEM	2.155	2.576
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	0.000, 7.870
				Min, Max	-15.74, 15.74	-7.87, 23.61
				LS Mean (SEM)	-0.140 (2.462)	5.190 (2.366)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-5.214, 4.933)	(0.315, 10.064)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.330 (3.546)
				95% CI		(-1.970, 12.630)
				p-value		0.1452

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	46.042 (10.020)	44.783 (11.822)
				SEM	2.241	2.364
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	41.320, 57.060	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	46.436 (10.613)	46.986 (11.250)
				SEM	2.373	2.250
				Median	41.320	49.190
				Q1, Q3	41.320, 57.060	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	20	25
				Mean (SD)	0.394 (8.649)	2.204 (11.018)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.934	2.204
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 7.870
				Min, Max	-23.61, 15.74	-23.61, 23.61
				LS Mean (SEM)	0.698 (2.009)	1.992 (1.797)
				95% CI	(-3.355, 4.752)	(-1.633, 5.616)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.293 (2.697)
				95% CI		(-4.148, 6.734)
				p-value		0.6340
	Yes	Baseline	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	37.385 (10.261)	40.636 (11.358)
				SEM	2.012	2.368
				Median	37.385	41.320
				Q1, Q3	25.580, 41.320	33.450, 49.190

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
		Month 6	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	39.201 (9.058)	42.689 (11.540)
				SEM	1.776	2.406
				Median	41.320	41.320
				Q1, Q3	33.450, 41.320	33.450, 57.060
				Min, Max	25.58, 57.06	25.58, 57.06
			Change from Baseline	n	26	23
				Mean (SD)	1.816 (7.147)	2.053 (8.627)
				SEM	1.402	1.799
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 7.870	-7.870, 7.870
				Min, Max	-15.74, 15.74	-7.87, 15.74
				LS Mean (SEM)	1.281 (1.418)	2.658 (1.508)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Physical Functioning (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.572, 4.134)	(-0.377, 5.694)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.377 (2.080)
				95% CI		(-2.808, 5.563)
				p-value		0.5111

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Physisch-bedingte Rollenfunktion* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	38.336 (9.070)	39.959 (9.444)
				SEM	1.814	2.013
				Median	40.540	40.540
				Q1, Q3	32.070, 44.770	36.300, 44.770
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	40.875 (9.217)	45.152 (8.944)
				SEM	1.843	1.907
				Median	40.540	49.000
				Q1, Q3	32.070, 49.000	40.540, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	27.84, 57.46
			Change from Baseline	n	25	22
				Mean (SD)	2.539 (9.382)	5.193 (8.558)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.876	1.825
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	0.000, 8.460	0.000, 12.690
				Min, Max	-12.70, 25.39	-12.70, 21.16
				LS Mean (SEM)	2.192 (1.576)	5.587 (1.680)
				95% CI	(-0.984, 5.368)	(2.201, 8.973)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.395 (2.308)
				95% CI		(-1.256, 8.046)
				p-value		0.1483
	>=38	Baseline	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	34.088 (8.633)	34.514 (8.646)
				SEM	1.884	1.696
				Median	32.070	32.070
				Q1, Q3	27.840, 40.540	27.840, 40.540

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Baseline	Actual	Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	35.297 (8.454)	41.350 (10.087)
				SEM	1.845	1.978
				Median	36.300	40.540
				Q1, Q3	32.070, 40.540	32.070, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	21	26
				Mean (SD)	1.210 (8.265)	6.836 (7.671)
				SEM	1.804	1.504
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-4.230, 4.230	0.000, 16.920
				Min, Max	-12.69, 21.16	-4.23, 21.16
				LS Mean (SEM)	1.114 (1.633)	6.897 (1.467)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.176, 4.404)	(3.940, 9.854)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.783 (2.196)
				95% CI		(1.359, 10.207)
				p-value		0.0116

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	35.479 (8.787)	37.190 (9.622)
				SEM	1.372	1.467
				Median	32.070	36.300
				Q1, Q3	27.840, 40.540	32.070, 44.770
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	38.059 (9.173)	42.997 (9.607)
				SEM	1.433	1.465
				Median	40.540	44.770
				Q1, Q3	32.070, 44.770	36.300, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	41	43
				Mean (SD)	2.580 (8.870)	5.807 (7.892)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.385	1.203
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-4.230, 8.460	0.000, 12.690
				Min, Max	-12.69, 25.39	-12.70, 21.16
				LS Mean (SEM)	2.244 (1.189)	6.109 (1.161)
				95% CI	(-0.122, 4.611)	(3.799, 8.419)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.865 (1.666)
				95% CI		(0.551, 7.178)
				p-value		0.0228
	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	43.922 (8.139)	35.458 (6.954)
				SEM	3.640	3.110
				Median	40.540	36.300
				Q1, Q3	40.540, 44.770	36.300, 40.540

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	Min, Max	36.30, 57.46	23.61, 40.54
		Month 6	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	40.536 (10.365)	43.920 (11.355)
				SEM	4.636	5.078
				Median	40.540	49.000
				Q1, Q3	32.070, 40.540	32.070, 49.000
				Min, Max	32.07, 57.46	32.07, 57.46
			Change from Baseline	n	5	5
				Mean (SD)	-3.386 (6.959)	8.462 (9.927)
				SEM	3.112	4.439
				Median	0.000	12.700
				Q1, Q3	-8.470, 0.000	8.460, 12.700
				Min, Max	-12.70, 4.24	-8.47, 16.92
				LS Mean (SEM)	-1.172 (4.310)	6.248 (4.310)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-11.144, 8.801)	(-3.725, 16.220)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.419 (6.317)
				95% CI		(-7.039, 21.877)
				p-value		0.2726

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	35.309 (9.665)	37.172 (9.521)
				SEM	1.657	1.525
				Median	32.070	36.300
				Q1, Q3	27.840, 40.540	32.070, 40.540
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	37.051 (8.621)	43.140 (9.689)
				SEM	1.478	1.552
				Median	38.420	44.770
				Q1, Q3	32.070, 40.540	36.300, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	34	39
				Mean (SD)	1.743 (8.908)	5.968 (7.930)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.528	1.270
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-4.230, 8.460	0.000, 12.700
				Min, Max	-12.69, 25.39	-12.70, 21.16
				LS Mean (SEM)	1.337 (1.273)	6.321 (1.188)
				95% CI	(-1.201, 3.876)	(3.952, 8.691)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.984 (1.745)
				95% CI		(1.503, 8.465)
				p-value		0.0056
	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	39.479 (6.285)	36.306 (8.978)
				SEM	1.814	2.993
				Median	40.540	40.540
				Q1, Q3	34.185, 44.770	32.070, 40.540

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	Min, Max	27.84, 49.00	23.61, 49.00
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	41.947 (10.260)	42.888 (10.171)
				SEM	2.962	3.390
				Median	42.655	44.770
				Q1, Q3	32.070, 49.000	40.540, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	12	9
				Mean (SD)	2.468 (8.923)	6.582 (9.006)
				SEM	2.576	3.002
				Median	2.115	4.230
				Q1, Q3	0.000, 8.460	0.000, 16.920
				Min, Max	-12.70, 16.93	-8.47, 16.93
				LS Mean (SEM)	2.788 (2.582)	6.064 (3.001)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-whit e	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.626, 8.202)	(-0.228, 12.355)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.276 (3.997)
				95% CI		(-5.100, 11.652)
				p-value		0.4228

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	34.423 (10.388)	36.832 (10.579)
				SEM	2.449	2.645
				Median	32.070	34.185
				Q1, Q3	23.610, 40.540	32.070, 42.655
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	37.480 (9.607)	42.916 (10.923)
				SEM	2.264	2.731
				Median	38.420	46.885
				Q1, Q3	32.070, 44.770	32.070, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	18	16
				Mean (SD)	3.057 (11.774)	6.084 (7.566)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.775	1.892
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-8.460, 12.690	0.000, 12.700
				Min, Max	-12.70, 25.39	-4.23, 21.16
				LS Mean (SEM)	2.645 (2.103)	6.509 (2.230)
				95% CI	(-1.648, 6.939)	(1.955, 11.062)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.863 (3.074)
				95% CI		(-2.413, 10.140)
				p-value		0.2185
	Other	Baseline	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	37.665 (7.985)	37.098 (8.827)
				SEM	1.509	1.560
				Median	40.540	40.540
				Q1, Q3	32.070, 40.540	32.070, 40.540

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	38.874 (9.094)	43.181 (9.168)
				SEM	1.719	1.621
				Median	40.540	40.540
				Q1, Q3	32.070, 42.655	36.300, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	28	32
				Mean (SD)	1.209 (6.398)	6.083 (8.391)
				SEM	1.209	1.483
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-2.115, 4.235	0.000, 12.695
				Min, Max	-12.69, 12.70	-12.70, 21.16
				LS Mean (SEM)	1.317 (1.345)	5.988 (1.258)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.377, 4.011)	(3.468, 8.508)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.671 (1.842)
				95% CI		(0.982, 8.361)
				p-value		0.0140

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	35.859 (8.798)	37.225 (8.836)
				SEM	2.018	1.842
				Median	32.070	40.540
				Q1, Q3	27.840, 40.540	32.070, 40.540
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	36.750 (7.713)	42.744 (9.100)
				SEM	1.770	1.897
				Median	36.300	40.540
				Q1, Q3	32.070, 40.540	36.300, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	27.84, 57.46
			Change from Baseline	n	19	23
				Mean (SD)	0.891 (5.916)	5.519 (9.062)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.357	1.890
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-4.230, 4.230	0.000, 12.700
				Min, Max	-8.47, 12.70	-12.70, 21.16
				LS Mean (SEM)	0.542 (1.591)	5.807 (1.445)
				95% CI	(-2.675, 3.759)	(2.884, 8.731)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.265 (2.152)
				95% CI		(0.912, 9.618)
				p-value		0.0190
	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	36.775 (9.341)	36.812 (9.948)
				SEM	1.798	1.990
				Median	36.300	36.300
				Q1, Q3	27.840, 44.770	32.070, 44.770

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	Actual	Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	39.439 (10.137)	43.414 (10.345)
				SEM	1.951	2.069
				Median	40.540	49.000
				Q1, Q3	32.070, 49.000	36.300, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	27	25
				Mean (SD)	2.664 (10.440)	6.602 (7.132)
				SEM	2.009	1.426
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-4.230, 8.460	0.000, 12.700
				Min, Max	-12.70, 25.39	-4.23, 21.16
				LS Mean (SEM)	2.645 (1.607)	6.594 (1.670)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-0.586, 5.875)	(3.237, 9.951)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.949 (2.318)
				95% CI		(-0.710, 8.608)
				p-value		0.0948

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	37.443 (8.922)	38.269 (8.579)
				SEM	1.750	1.621
				Median	36.300	40.540
				Q1, Q3	32.070, 44.770	32.070, 42.655
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	38.745 (9.588)	42.652 (10.204)
				SEM	1.880	1.928
				Median	38.420	44.770
				Q1, Q3	32.070, 40.540	34.185, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	26	28
				Mean (SD)	1.302 (8.776)	4.382 (8.345)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.721	1.577
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-4.230, 8.460	0.000, 8.465
				Min, Max	-12.70, 25.39	-12.70, 21.16
				LS Mean (SEM)	1.124 (1.592)	4.510 (1.533)
				95% CI	(-2.071, 4.319)	(1.432, 7.588)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.386 (2.211)
				95% CI		(-1.052, 7.825)
				p-value		0.1318
	>=25	Baseline	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	35.036 (9.221)	35.246 (10.263)
				SEM	2.062	2.295
				Median	38.420	36.300
				Q1, Q3	25.725, 40.540	23.610, 40.540

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	Actual	Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 53.23
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	37.787 (8.928)	43.710 (9.094)
				SEM	1.996	2.033
				Median	40.540	42.655
				Q1, Q3	32.070, 44.770	38.420, 49.000
				Min, Max	23.61, 53.23	27.84, 57.46
			Change from Baseline	n	20	20
				Mean (SD)	2.751 (9.032)	8.464 (7.134)
				SEM	2.020	1.595
				Median	0.000	6.350
				Q1, Q3	-2.115, 8.460	2.115, 14.810
				Min, Max	-12.69, 21.16	0.00, 21.16
				LS Mean (SEM)	2.711 (1.592)	8.503 (1.592)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-0.515, 5.938)	(5.277, 11.729)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.792 (2.252)
				95% CI		(1.229, 10.354)
				p-value		0.0143

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	35.247 (9.187)	37.968 (10.947)
				SEM	1.736	2.069
				Median	34.185	40.540
				Q1, Q3	27.840, 40.540	23.610, 44.770
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	37.816 (9.720)	43.408 (9.639)
				SEM	1.837	1.822
				Median	38.420	42.655
				Q1, Q3	32.070, 44.770	36.300, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	28	28
				Mean (SD)	2.569 (9.309)	5.440 (8.374)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.759	1.583
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-2.115, 8.460	0.000, 12.690
				Min, Max	-12.69, 25.39	-12.70, 21.16
				LS Mean (SEM)	2.006 (1.483)	6.003 (1.483)
				95% CI	(-0.968, 4.980)	(3.029, 8.977)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.997 (2.107)
				95% CI		(-0.228, 8.222)
				p-value		0.0632
	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	38.185 (8.736)	35.669 (6.481)
				SEM	2.059	1.449
				Median	38.420	34.185
				Q1, Q3	32.070, 44.770	32.070, 40.540

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 53.23
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	39.126 (8.587)	42.652 (9.948)
				SEM	2.024	2.224
				Median	40.540	44.770
				Q1, Q3	32.070, 40.540	34.185, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	0.941 (8.154)	6.984 (7.679)
				SEM	1.922	1.717
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-4.230, 4.230	0.000, 14.810
				Min, Max	-12.70, 16.93	-4.23, 21.16
				LS Mean (SEM)	1.246 (1.816)	6.680 (1.724)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.438, 4.930)	(3.183, 10.176)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.434 (2.516)
				95% CI		(0.331, 10.536)
				p-value		0.0375

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates (low vs. high)	High	Baseline	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	35.297 (6.812)	34.894 (8.616)
				SEM	1.487	1.759
				Median	32.070	36.300
				Q1, Q3	32.070, 40.540	25.725, 40.540
				Min, Max	23.61, 49.00	23.61, 53.23
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	34.289 (8.099)	42.299 (9.739)
				SEM	1.767	1.988
				Median	32.070	40.540
				Q1, Q3	32.070, 40.540	36.300, 49.000
				Min, Max	23.61, 53.23	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	21	24
				Mean (SD)	-1.008 (7.068)	7.405 (7.917)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates (low vs. high)	High	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.542	1.616
				Median	0.000	6.350
				Q1, Q3	-4.230, 4.230	0.000, 14.810
				Min, Max	-12.70, 12.69	-8.47, 21.16
				LS Mean (SEM)	-0.955 (1.582)	7.359 (1.480)
				95% CI	(-4.147, 2.238)	(4.373, 10.345)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		8.313 (2.166)
				95% CI		(3.942, 12.685)
				p-value		0.0004
	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	37.320 (10.599)	39.125 (9.720)
				SEM	2.120	1.984
				Median	40.540	38.420
				Q1, Q3	27.840, 44.770	32.070, 44.770

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates (low vs. high)	Low	Baseline	Actual	Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	41.722 (8.853)	43.886 (9.744)
				SEM	1.771	1.989
				Median	40.540	49.000
				Q1, Q3	36.300, 44.770	38.420, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	25	24
				Mean (SD)	4.401 (9.500)	4.761 (8.118)
				SEM	1.900	1.657
				Median	4.230	4.230
				Q1, Q3	0.000, 8.460	0.000, 10.580
				Min, Max	-12.69, 25.39	-12.70, 21.16
				LS Mean (SEM)	3.959 (1.518)	5.162 (1.548)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates (low vs. high)	Low	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(0.904, 7.013)	(2.046, 8.278)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.203 (2.172)
				95% CI		(-3.168, 5.574)
				p-value		0.5823

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	39.254 (8.296)	38.172 (10.057)
				SEM	1.444	1.725
				Median	40.540	40.540
				Q1, Q3	32.070, 44.770	32.070, 44.770
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	39.895 (9.170)	43.772 (8.843)
				SEM	1.596	1.517
				Median	40.540	44.770
				Q1, Q3	32.070, 44.770	40.540, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	33	34
				Mean (SD)	0.641 (8.470)	5.601 (8.119)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.475	1.392
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-4.230, 4.230	0.000, 12.690
				Min, Max	-12.70, 25.39	-12.70, 21.16
				LS Mean (SEM)	0.851 (1.280)	5.356 (1.261)
				95% CI	(-1.705, 3.407)	(2.837, 7.875)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.505 (1.798)
				95% CI		(0.913, 8.097)
				p-value		0.0148
	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	29.143 (6.552)	34.187 (6.793)
				SEM	1.817	1.816
				Median	27.840	34.185
				Q1, Q3	23.610, 32.070	32.070, 36.300

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	23.61, 40.54	23.61, 49.00
		Month 6	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	34.352 (8.396)	41.442 (11.640)
				SEM	2.329	3.111
				Median	32.070	42.655
				Q1, Q3	27.840, 40.540	27.840, 49.000
				Min, Max	23.61, 49.00	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	13	14
				Mean (SD)	5.208 (9.168)	7.255 (8.034)
				SEM	2.543	2.147
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	0.000, 12.690	0.000, 16.920
				Min, Max	-8.47, 21.16	-4.23, 21.16
				LS Mean (SEM)	4.921 (2.461)	7.522 (2.367)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-0.143, 9.986)	(2.650, 12.394)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.600 (3.497)
				95% CI		(-4.587, 9.788)
				p-value		0.4638

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	39.479 (9.299)	38.505 (9.551)
				SEM	2.079	1.910
				Median	40.540	40.540
				Q1, Q3	32.070, 44.770	32.070, 44.770
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	40.747 (8.735)	45.953 (9.887)
				SEM	1.953	1.977
				Median	40.540	49.000
				Q1, Q3	32.070, 46.885	40.540, 53.230
				Min, Max	32.07, 57.46	23.61, 57.46
			Change from Baseline	n	20	25
				Mean (SD)	1.269 (7.406)	7.448 (8.130)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.656	1.626
				Median	0.000	4.240
				Q1, Q3	0.000, 6.345	0.000, 16.920
				Min, Max	-12.70, 12.70	-12.70, 21.16
				LS Mean (SEM)	1.412 (1.605)	7.291 (1.436)
				95% CI	(-1.828, 4.651)	(4.392, 10.189)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.879 (2.156)
				95% CI		(1.529, 10.228)
				p-value		0.0093
	Yes	Baseline	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	34.026 (8.226)	35.384 (9.019)
				SEM	1.613	1.880
				Median	32.070	36.300
				Q1, Q3	27.840, 40.540	27.840, 40.540

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	23.61, 49.00	23.61, 57.46
		Month 6	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	36.468 (9.309)	39.984 (8.589)
				SEM	1.826	1.791
				Median	40.540	40.540
				Q1, Q3	27.840, 40.540	32.070, 49.000
				Min, Max	23.61, 57.46	23.61, 53.23
			Change from Baseline	n	26	23
				Mean (SD)	2.442 (9.882)	4.600 (7.857)
				SEM	1.938	1.638
				Median	0.000	4.230
				Q1, Q3	-4.230, 8.460	0.000, 12.690
				Min, Max	-12.69, 25.39	-8.47, 21.16
				LS Mean (SEM)	2.119 (1.564)	4.965 (1.663)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Physical (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.028, 5.267)	(1.618, 8.312)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.845 (2.286)
				95% CI		(-1.756, 7.446)
				p-value		0.2195

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-134 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Körperliche Schmerzen* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	35.723 (9.768)	39.282 (11.634)
				SEM	1.954	2.480
				Median	39.690	39.690
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 48.710
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	38.609 (10.190)	45.020 (9.903)
				SEM	2.038	2.111
				Median	39.690	48.710
				Q1, Q3	30.670, 48.710	39.690, 48.710
				Min, Max	21.66, 57.73	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	25	22
				Mean (SD)	2.886 (8.117)	5.739 (13.215)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.623	2.817
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 9.020	0.000, 9.020
				Min, Max	-9.02, 18.04	-18.04, 36.07
				LS Mean (SEM)	1.888 (1.817)	6.873 (1.939)
				95% CI	(-1.775, 5.550)	(2.965, 10.780)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.985 (2.675)
				95% CI		(-0.405, 10.375)
				p-value		0.0690
	>=38	Baseline	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	32.820 (8.017)	36.222 (8.097)
				SEM	1.749	1.588
				Median	30.670	39.690
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 39.690

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Baseline	Actual	Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 48.71
		Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	34.108 (8.778)	44.894 (11.739)
				SEM	1.915	2.302
				Median	30.670	48.710
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 57.730
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	21	26
				Mean (SD)	1.289 (9.994)	8.672 (10.666)
				SEM	2.181	2.092
				Median	0.000	9.020
				Q1, Q3	-9.010, 9.020	0.000, 18.040
				Min, Max	-18.03, 18.04	-9.02, 27.06
				LS Mean (SEM)	0.503 (2.144)	9.349 (1.926)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.817, 4.822)	(5.469, 13.228)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		8.846 (2.908)
				95% CI		(2.988, 14.704)
				p-value		0.0039

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	33.752 (9.153)	38.013 (9.889)
				SEM	1.430	1.508
				Median	30.670	39.690
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 48.710
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	36.172 (9.853)	44.725 (10.834)
				SEM	1.539	1.652
				Median	39.690	48.710
				Q1, Q3	30.670, 39.690	39.690, 57.730
				Min, Max	21.66, 57.73	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	41	43
				Mean (SD)	2.420 (9.023)	6.712 (11.659)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.409	1.778
				Median	0.000	9.020
				Q1, Q3	0.000, 9.020	0.000, 18.030
				Min, Max	-18.03, 18.04	-18.04, 36.07
				LS Mean (SEM)	1.387 (1.469)	7.717 (1.434)
				95% CI	(-1.535, 4.309)	(4.864, 10.570)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		6.330 (2.075)
				95% CI		(2.203, 10.457)
				p-value		0.0031
	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	39.690 (6.378)	34.280 (10.281)
				SEM	2.852	4.598
				Median	39.690	30.670
				Q1, Q3	39.690, 39.690	30.670, 39.690

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	Min, Max	30.67, 48.71	21.66, 48.71
		Month 6	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	39.690 (9.020)	46.906 (11.761)
				SEM	4.034	5.260
				Median	39.690	48.710
				Q1, Q3	30.670, 48.710	39.690, 57.730
				Min, Max	30.67, 48.71	30.67, 57.73
			Change from Baseline	n	5	5
				Mean (SD)	0.000 (9.020)	12.626 (13.680)
				SEM	4.034	6.118
				Median	0.000	9.010
				Q1, Q3	-9.020, 9.020	0.000, 27.060
				Min, Max	-9.02, 9.02	0.00, 27.06
				LS Mean (SEM)	2.710 (4.985)	9.916 (4.985)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-9.019, 14.438)	(-1.812, 21.645)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.206 (7.209)
				95% CI		(-9.669, 24.082)
				p-value		0.3492

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	32.795 (8.896)	36.454 (9.132)
				SEM	1.526	1.462
				Median	30.670	39.690
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 39.690
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 48.71
		Month 6	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	36.243 (9.157)	44.085 (10.524)
				SEM	1.570	1.685
				Median	39.690	48.710
				Q1, Q3	30.670, 39.690	39.690, 48.710
				Min, Max	21.66, 57.73	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	34	39
				Mean (SD)	3.448 (8.602)	7.631 (9.602)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.475	1.538
				Median	0.000	9.020
				Q1, Q3	0.000, 9.020	0.000, 18.030
				Min, Max	-9.02, 18.04	-9.02, 36.07
				LS Mean (SEM)	2.654 (1.457)	8.323 (1.359)
				95% CI	(-0.252, 5.560)	(5.613, 11.033)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.669 (2.010)
				95% CI		(1.661, 9.678)
				p-value		0.0062
	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	38.939 (8.119)	42.698 (11.930)
				SEM	2.344	3.977
				Median	39.690	39.690
				Q1, Q3	35.180, 44.200	39.690, 48.710

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	37.437 (11.616)	48.710 (11.932)
				SEM	3.353	3.977
				Median	35.180	57.730
				Q1, Q3	30.670, 48.710	39.690, 57.730
				Min, Max	21.66, 57.73	30.67, 57.73
			Change from Baseline	n	12	9
				Mean (SD)	-1.502 (9.288)	6.012 (19.657)
				SEM	2.681	6.552
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.020, 9.020	-9.020, 18.040
				Min, Max	-18.03, 9.02	-18.04, 36.07
				LS Mean (SEM)	-2.906 (3.474)	7.842 (4.019)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-whit Month 6 e	Change from Baseline	95% CI	(-10.192, 4.379)	(-0.586, 16.270)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		10.749 (5.356)
			95% CI		(-0.480, 21.977)
			p-value		0.0596

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	35.181 (8.328)	40.254 (8.375)
				SEM	1.963	2.094
				Median	30.670	39.690
				Q1, Q3	30.670, 39.690	35.180, 48.710
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 48.71
		Month 6	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	36.184 (10.323)	41.946 (9.601)
				SEM	2.433	2.400
				Median	35.180	44.200
				Q1, Q3	30.670, 39.690	35.180, 48.710
				Min, Max	21.66, 57.73	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	18	16
				Mean (SD)	1.003 (8.687)	1.691 (7.524)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.048	1.881
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.010, 9.020	0.000, 9.020
				Min, Max	-9.02, 18.04	-9.02, 18.04
				LS Mean (SEM)	0.319 (1.904)	2.480 (2.026)
				95% CI	(-3.560, 4.198)	(-1.645, 6.605)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.161 (2.827)
				95% CI		(-3.593, 7.915)
				p-value		0.4501
	Other	Baseline	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	33.894 (9.572)	36.309 (10.434)
				SEM	1.809	1.844
				Median	30.670	39.690
				Q1, Q3	26.165, 39.690	30.670, 39.690

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	36.792 (9.523)	46.455 (11.223)
				SEM	1.800	1.984
				Median	39.690	48.710
				Q1, Q3	30.670, 39.690	39.690, 57.730
				Min, Max	21.66, 57.73	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	28	32
				Mean (SD)	2.898 (9.201)	10.146 (12.703)
				SEM	1.739	2.246
				Median	0.000	9.020
				Q1, Q3	0.000, 9.020	0.000, 18.040
				Min, Max	-18.03, 18.04	-18.04, 36.07
				LS Mean (SEM)	2.140 (1.831)	10.809 (1.712)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.526, 5.806)	(7.381, 14.237)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		8.669 (2.515)
				95% CI		(3.633, 13.704)
				p-value		0.0011

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	30.199 (8.748)	33.026 (8.690)
				SEM	2.007	1.812
				Median	30.670	30.670
				Q1, Q3	21.660, 30.670	21.660, 39.690
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 48.71
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	35.894 (8.668)	45.181 (10.788)
				SEM	1.988	2.250
				Median	39.690	48.710
				Q1, Q3	30.670, 39.690	39.690, 57.730
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	19	23
				Mean (SD)	5.695 (7.491)	12.155 (11.081)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.718	2.311
				Median	9.010	9.020
				Q1, Q3	0.000, 9.020	0.000, 18.040
				Min, Max	-9.02, 18.04	0.00, 36.07
				LS Mean (SEM)	4.913 (2.043)	12.801 (1.855)
				95% CI	(0.781, 9.046)	(9.049, 16.552)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.887 (2.778)
				95% CI		(2.270, 13.505)
				p-value		0.0071
	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	37.352 (8.141)	41.855 (9.124)
				SEM	1.567	1.825
				Median	39.690	39.690
				Q1, Q3	30.670, 39.690	39.690, 48.710

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	Actual	Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	37.019 (10.557)	44.742 (11.071)
				SEM	2.032	2.214
				Median	39.690	48.710
				Q1, Q3	30.670, 48.710	39.690, 57.730
				Min, Max	21.66, 57.73	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	27	25
				Mean (SD)	-0.333 (9.183)	2.886 (10.961)
				SEM	1.767	2.192
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.020, 9.020	0.000, 9.020
				Min, Max	-18.03, 18.04	-18.04, 27.06
				LS Mean (SEM)	-1.285 (1.863)	3.916 (1.939)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-5.028, 2.458)	(0.022, 7.810)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.201 (2.725)
				95% CI		(-0.272, 10.674)
				p-value		0.0620

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	34.489 (9.934)	39.046 (8.477)
				SEM	1.948	1.602
				Median	35.180	39.690
				Q1, Q3	21.660, 39.690	30.670, 44.200
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	37.263 (10.379)	45.489 (9.885)
				SEM	2.035	1.868
				Median	39.690	48.710
				Q1, Q3	30.670, 39.690	39.690, 57.730
				Min, Max	21.66, 57.73	30.67, 57.73
			Change from Baseline	n	26	28
				Mean (SD)	2.774 (9.802)	6.442 (9.462)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.922	1.788
				Median	0.000	9.020
				Q1, Q3	0.000, 9.020	0.000, 13.525
				Min, Max	-18.03, 18.04	-18.04, 18.04
				LS Mean (SEM)	1.543 (1.758)	7.612 (1.693)
				95% CI	(-1.986, 5.073)	(4.213, 11.011)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		6.069 (2.475)
				95% CI		(1.101, 11.036)
				p-value		0.0176
	>=25	Baseline	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	34.279 (7.959)	35.634 (11.509)
				SEM	1.780	2.574
				Median	30.670	30.670
				Q1, Q3	30.670, 39.690	26.165, 48.710

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	Actual	Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	35.633 (9.006)	44.201 (12.240)
				SEM	2.014	2.737
				Median	35.180	48.710
				Q1, Q3	30.670, 39.690	35.180, 57.730
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	20	20
				Mean (SD)	1.353 (7.891)	8.568 (14.768)
				SEM	1.765	3.302
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-4.505, 9.020	0.000, 18.040
				Min, Max	-9.02, 18.04	-18.04, 36.07
				LS Mean (SEM)	1.043 (2.311)	8.878 (2.311)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.645, 5.730)	(4.191, 13.566)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.836 (3.272)
				95% CI		(1.201, 14.471)
				p-value		0.0219

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	33.572 (10.134)	35.183 (10.266)
				SEM	1.915	1.940
				Median	30.670	39.690
				Q1, Q3	21.660, 39.690	26.165, 39.690
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	35.826 (10.818)	45.811 (10.992)
				SEM	2.044	2.077
				Median	35.180	48.710
				Q1, Q3	30.670, 39.690	39.690, 57.730
				Min, Max	21.66, 57.73	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	28	28
				Mean (SD)	2.254 (9.701)	10.629 (11.785)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.833	2.227
				Median	0.000	9.020
				Q1, Q3	-4.505, 9.020	0.000, 18.040
				Min, Max	-18.03, 18.04	-18.04, 36.07
				LS Mean (SEM)	1.869 (1.827)	11.014 (1.827)
				95% CI	(-1.796, 5.534)	(7.349, 14.679)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		9.145 (2.588)
				95% CI		(3.954, 14.336)
				p-value		0.0009
	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	35.682 (7.069)	41.043 (8.418)
				SEM	1.666	1.882
				Median	35.180	39.690
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 48.710

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	21.66, 48.71	30.67, 57.73
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	37.686 (7.920)	43.749 (10.743)
				SEM	1.867	2.402
				Median	39.690	44.200
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 53.220
				Min, Max	21.66, 48.71	30.67, 57.73
			Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	2.004 (7.919)	2.706 (10.592)
				SEM	1.867	2.368
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 9.020	0.000, 9.020
				Min, Max	-9.02, 18.03	-18.04, 27.06
				LS Mean (SEM)	0.478 (2.105)	4.096 (1.993)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.791, 4.746)	(0.054, 8.139)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.619 (2.962)
				95% CI		(-2.383, 9.621)
				p-value		0.2296

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	36.084 (9.740)	38.188 (8.685)
				SEM	1.948	1.773
				Median	30.670	39.690
				Q1, Q3	30.670, 48.710	30.670, 44.200
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 48.71
		Month 6	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	38.608 (9.502)	45.328 (10.236)
				SEM	1.900	2.089
				Median	39.690	44.200
				Q1, Q3	30.670, 39.690	39.690, 57.730
				Min, Max	21.66, 57.73	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	25	24
				Mean (SD)	2.525 (8.443)	7.140 (10.293)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.689	2.101
				Median	0.000	9.020
				Q1, Q3	0.000, 9.020	0.000, 13.525
				Min, Max	-9.02, 18.04	-9.02, 36.07
				LS Mean (SEM)	2.041 (1.711)	7.671 (1.747)
				95% CI	(-1.402, 5.483)	(4.155, 11.186)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.630 (2.452)
				95% CI		(0.694, 10.566)
				p-value		0.0263
	High	Baseline	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	32.390 (7.870)	37.061 (11.118)
				SEM	1.717	2.269
				Median	30.670	35.180
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 48.710

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	Actual	Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	34.109 (9.660)	44.576 (11.587)
				SEM	2.108	2.365
				Median	30.670	48.710
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 57.730
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	21	24
				Mean (SD)	1.718 (9.720)	7.515 (13.474)
				SEM	2.121	2.750
				Median	0.000	9.015
				Q1, Q3	-9.010, 9.020	0.000, 18.040
				Min, Max	-18.03, 18.04	-18.04, 36.07
				LS Mean (SEM)	0.243 (2.261)	8.806 (2.112)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-4.318, 4.803)	(4.547, 13.066)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		8.564 (3.130)
				95% CI		(2.253, 14.875)
				p-value		0.0090

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	36.685 (9.203)	38.896 (10.262)
				SEM	1.602	1.760
				Median	39.690	39.690
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 48.710
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	38.324 (9.598)	46.588 (10.662)
				SEM	1.671	1.829
				Median	39.690	48.710
				Q1, Q3	30.670, 48.710	39.690, 57.730
				Min, Max	21.66, 57.73	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	33	34
				Mean (SD)	1.639 (9.145)	7.692 (13.160)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.592	2.257
				Median	0.000	9.015
				Q1, Q3	-9.020, 9.020	0.000, 18.040
				Min, Max	-18.03, 18.04	-18.04, 36.07
				LS Mean (SEM)	0.951 (1.672)	8.378 (1.648)
				95% CI	(-2.389, 4.292)	(5.087, 11.669)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.426 (2.354)
				95% CI		(2.724, 12.129)
				p-value		0.0024
	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	28.592 (5.400)	34.537 (8.455)
				SEM	1.498	2.260
				Median	30.670	30.670
				Q1, Q3	21.660, 30.670	30.670, 39.690

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	21.66, 39.69	21.66, 48.71
		Month 6	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	32.061 (8.900)	40.979 (10.528)
				SEM	2.468	2.814
				Median	30.670	39.690
				Q1, Q3	21.660, 39.690	30.670, 48.710
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	13	14
				Mean (SD)	3.469 (8.662)	6.442 (8.242)
				SEM	2.402	2.203
				Median	0.000	9.020
				Q1, Q3	0.000, 9.020	0.000, 9.020
				Min, Max	-9.01, 18.04	-9.02, 18.04
				LS Mean (SEM)	2.608 (2.416)	7.242 (2.322)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.368, 7.583)	(2.460, 12.024)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.634 (3.472)
				95% CI		(-2.511, 11.779)
				p-value		0.1938

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	34.281 (9.878)	39.331 (10.242)
				SEM	2.209	2.048
				Median	30.670	39.690
				Q1, Q3	26.165, 39.690	30.670, 48.710
				Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	38.789 (9.206)	49.432 (9.715)
				SEM	2.059	1.943
				Median	39.690	48.710
				Q1, Q3	30.670, 44.200	39.690, 57.730
				Min, Max	21.66, 57.73	30.67, 57.73
			Change from Baseline	n	20	25
				Mean (SD)	4.509 (8.012)	10.101 (13.357)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.792	2.671
				Median	9.015	9.020
				Q1, Q3	0.000, 9.020	0.000, 18.040
				Min, Max	-9.02, 18.03	-18.04, 36.07
				LS Mean (SEM)	2.654 (2.056)	11.620 (1.835)
				95% CI	(-1.495, 6.803)	(7.918, 15.321)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		8.966 (2.796)
				95% CI		(3.325, 14.606)
				p-value		0.0025
	Yes	Baseline	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	34.488 (8.525)	35.770 (9.351)
				SEM	1.672	1.950
				Median	30.670	30.670
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 39.690

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	21.66, 48.71	21.66, 57.73
		Month 6	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	34.835 (9.954)	40.083 (9.983)
				SEM	1.952	2.082
				Median	30.670	39.690
				Q1, Q3	30.670, 39.690	30.670, 48.710
				Min, Max	21.66, 57.73	21.66, 57.73
			Change from Baseline	n	26	23
				Mean (SD)	0.347 (9.364)	4.313 (9.369)
				SEM	1.837	1.954
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.010, 9.010	0.000, 9.020
				Min, Max	-18.03, 18.04	-18.04, 18.04
				LS Mean (SEM)	0.080 (1.695)	4.616 (1.803)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Bodily Pain (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.332, 3.492)	(0.988, 8.244)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.536 (2.478)
				95% CI		(-0.450, 9.522)
				p-value		0.0735

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-135 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der körperlichen Funktionalität – Vitalität* (Einzelkomponente der PCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	42.378 (9.722)	43.700 (10.830)
				SEM	1.944	2.309
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
		Month 6	Actual	n	25	21
				Mean (SD)	43.558 (9.870)	44.850 (10.582)
				SEM	1.974	2.309
				Median	39.230	49.070
				Q1, Q3	39.230, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	25	21
				Mean (SD)	1.180 (12.154)	1.406 (9.976)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.431	2.177
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.830, 0.000	0.000, 9.830
				Min, Max	-19.67, 29.51	-19.67, 19.68
				LS Mean (SEM)	0.819 (1.884)	1.816 (2.044)
				95% CI	(-2.978, 4.617)	(-2.304, 5.936)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.997 (2.782)
				95% CI		(-4.610, 6.604)
				p-value		0.7219
	>=38	Baseline	Actual	n	20	26
				Mean (SD)	42.181 (11.985)	41.499 (11.905)
				SEM	2.680	2.335
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	29.390, 49.070

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Baseline	Actual	Min, Max	29.39, 68.74	29.39, 68.74
		Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	41.104 (9.134)	43.391 (9.707)
				SEM	1.993	1.904
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	20	26
				Mean (SD)	-0.983 (8.972)	1.892 (11.478)
				SEM	2.006	2.251
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.840, 4.920	0.000, 9.840
				Min, Max	-9.84, 19.68	-29.51, 19.68
				LS Mean (SEM)	-0.692 (1.815)	1.757 (1.591)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-4.351, 2.967)	(-1.452, 4.966)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.448 (2.414)
				95% CI		(-2.419, 7.316)
				p-value		0.3161

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	40	43
				Mean (SD)	40.459 (9.502)	42.432 (11.302)
				SEM	1.502	1.724
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	29.390, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 68.74
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	41.869 (9.595)	43.805 (10.148)
				SEM	1.498	1.548
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	40	43
				Mean (SD)	1.475 (10.579)	1.373 (10.642)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.673	1.623
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.830, 4.915	0.000, 9.840
				Min, Max	-9.84, 29.51	-29.51, 19.68
				LS Mean (SEM)	0.886 (1.405)	1.975 (1.356)
				95% CI	(-1.911, 3.682)	(-0.722, 4.673)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.090 (1.956)
				95% CI		(-2.802, 4.982)
				p-value		0.5789
	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	56.936 (8.228)	43.164 (13.199)
				SEM	3.680	5.903
				Median	58.900	49.070
				Q1, Q3	49.070, 58.900	29.390, 49.070

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	Min, Max	49.07, 68.74	29.39, 58.90
		Month 6	Actual	n	5	4
				Mean (SD)	47.100 (8.229)	46.608 (9.417)
				SEM	3.680	4.708
				Median	49.070	44.150
				Q1, Q3	39.230, 49.070	39.230, 53.985
				Min, Max	39.23, 58.90	39.23, 58.90
			Change from Baseline	n	5	4
				Mean (SD)	-9.836 (6.954)	4.920 (12.703)
				SEM	3.110	6.352
				Median	-9.840	4.920
				Q1, Q3	-9.840, -9.830	-4.920, 14.760
				Min, Max	-19.67, 0.00	-9.84, 19.68
				LS Mean (SEM)	-4.829 (3.992)	-1.587 (4.520)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-14.441, 4.784)	(-12.247, 9.073)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.241 (6.686)
				95% CI		(-12.475, 18.958)
				p-value		0.6422

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	33	39
				Mean (SD)	40.422 (9.764)	40.742 (10.949)
				SEM	1.700	1.753
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	29.390, 49.070
				Min, Max	29.39, 68.74	29.39, 68.74
		Month 6	Actual	n	34	38
				Mean (SD)	40.676 (8.777)	43.112 (10.365)
				SEM	1.505	1.681
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	33	38
				Mean (SD)	0.298 (9.679)	2.589 (10.401)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.685	1.687
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.840, 0.000	0.000, 9.840
				Min, Max	-9.84, 29.51	-29.51, 19.68
				LS Mean (SEM)	0.232 (1.471)	2.593 (1.370)
				95% CI	(-2.703, 3.167)	(-0.141, 5.327)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.361 (2.010)
				95% CI		(-1.650, 6.372)
				p-value		0.2443
	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	47.426 (11.739)	50.159 (10.368)
				SEM	3.389	3.456
				Median	49.070	49.070
				Q1, Q3	39.230, 58.900	49.070, 58.900

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	47.427 (10.130)	47.974 (7.689)
				SEM	2.924	2.563
				Median	49.070	49.070
				Q1, Q3	39.230, 58.900	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	39.23, 58.90
			Change from Baseline	n	12	9
				Mean (SD)	0.001 (13.909)	-2.184 (11.821)
				SEM	4.015	3.940
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.830, 4.915	-9.830, 0.000
				Min, Max	-19.67, 29.51	-19.67, 19.68
				LS Mean (SEM)	-1.047 (2.682)	-0.763 (3.101)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-whit Month 6 e	Change from Baseline	95% CI	(-6.680, 4.586)	(-7.275, 5.749)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.284 (4.116)
			95% CI		(-8.359, 8.927)
			p-value		0.9458

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	38.136 (9.478)	44.763 (10.757)
				SEM	2.234	2.689
				Median	39.230	44.150
				Q1, Q3	29.390, 49.070	39.230, 53.985
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
		Month 6	Actual	n	18	15
				Mean (SD)	39.229 (8.928)	43.820 (10.428)
				SEM	2.104	2.693
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	18	15
				Mean (SD)	1.093 (12.576)	-0.655 (7.857)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.964	2.029
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.840, 9.840	0.000, 0.000
				Min, Max	-19.67, 29.51	-19.67, 9.84
				LS Mean (SEM)	-0.882 (2.120)	1.777 (2.326)
				95% CI	(-5.205, 3.441)	(-2.964, 6.518)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.659 (3.200)
				95% CI		(-3.861, 9.178)
				p-value		0.4123
	Other	Baseline	Actual	n	27	32
				Mean (SD)	45.059 (10.658)	41.381 (11.649)
				SEM	2.051	2.059
				Median	49.070	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	29.390, 49.070

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	Min, Max	29.39, 68.74	29.39, 68.74
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	44.500 (9.459)	44.148 (9.994)
				SEM	1.788	1.767
				Median	44.150	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	27	32
				Mean (SD)	-0.364 (9.638)	2.767 (11.782)
				SEM	1.855	2.083
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.830, 0.000	0.000, 9.840
				Min, Max	-9.84, 29.51	-29.51, 19.68
				LS Mean (SEM)	0.932 (1.691)	1.673 (1.552)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.456, 4.319)	(-1.435, 4.782)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.741 (2.308)
				95% CI		(-3.881, 5.364)
				p-value		0.7492

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	Actual	n	18	23
				Mean (SD)	43.603 (10.248)	40.085 (10.238)
				SEM	2.415	2.135
				Median	49.070	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	29.390, 49.070
				Min, Max	29.39, 68.74	29.39, 68.74
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	41.819 (7.927)	43.078 (10.162)
				SEM	1.819	2.119
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	18	23
				Mean (SD)	-1.640 (6.085)	2.993 (11.269)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.434	2.350
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.840, 0.000	0.000, 9.840
				Min, Max	-9.84, 9.84	-29.51, 19.68
				LS Mean (SEM)	-0.542 (1.882)	2.134 (1.662)
				95% CI	(-4.351, 3.268)	(-1.231, 5.499)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.676 (2.527)
				95% CI		(-2.439, 7.791)
				p-value		0.2963
	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	41.415 (11.027)	44.737 (12.074)
				SEM	2.122	2.415
				Median	39.230	49.070
				Q1, Q3	29.390, 49.070	29.390, 58.900

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	Actual	Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
		Month 6	Actual	n	27	24
				Mean (SD)	42.873 (10.619)	44.968 (10.014)
				SEM	2.044	2.044
				Median	39.230	49.070
				Q1, Q3	29.390, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	27	24
				Mean (SD)	1.458 (13.000)	0.411 (10.247)
				SEM	2.502	2.092
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.840, 9.840	-4.915, 9.830
				Min, Max	-19.67, 29.51	-19.67, 19.68
				LS Mean (SEM)	0.449 (1.818)	1.613 (1.923)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.204, 4.103)	(-2.250, 5.477)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.164 (2.655)
				95% CI		(-4.171, 6.500)
				p-value		0.6630

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	Actual	n	25	28
				Mean (SD)	44.738 (11.387)	43.094 (10.138)
				SEM	2.277	1.916
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 68.74	29.39, 58.90
		Month 6	Actual	n	26	27
				Mean (SD)	44.905 (9.300)	44.694 (10.329)
				SEM	1.824	1.988
				Median	44.150	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	39.230, 58.900
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	25	27
				Mean (SD)	0.394 (12.851)	1.821 (10.220)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.570	1.967
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.840, 0.000	0.000, 9.840
				Min, Max	-19.67, 29.51	-19.67, 19.67
				LS Mean (SEM)	1.099 (1.853)	1.205 (1.778)
				95% CI	(-2.625, 4.823)	(-2.368, 4.778)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.107 (2.572)
				95% CI		(-5.061, 5.274)
				p-value		0.9671
	>=25	Baseline	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	39.230 (9.030)	41.688 (13.111)
				SEM	2.019	2.932
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	29.390, 53.985

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	Actual	Min, Max	29.39, 49.07	29.39, 68.74
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	39.230 (9.029)	43.165 (9.786)
				SEM	2.019	2.188
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	20	20
				Mean (SD)	-0.001 (7.819)	1.477 (11.630)
				SEM	1.748	2.601
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-4.920, 0.000	0.000, 9.840
				Min, Max	-9.84, 19.68	-29.51, 19.68
				LS Mean (SEM)	-0.678 (1.777)	2.155 (1.777)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-4.276, 2.920)	(-1.443, 5.753)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.833 (2.519)
				95% CI		(-2.267, 7.934)
				p-value		0.2677

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	27	28
				Mean (SD)	42.509 (10.209)	40.985 (11.990)
				SEM	1.965	2.266
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	29.390, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 68.74
		Month 6	Actual	n	28	27
				Mean (SD)	43.094 (9.016)	42.143 (10.850)
				SEM	1.704	2.088
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	29.390, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	27	27
				Mean (SD)	0.729 (12.179)	1.457 (11.151)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.344	2.146
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.840, 9.840	0.000, 9.840
				Min, Max	-9.84, 29.51	-29.51, 19.68
				LS Mean (SEM)	1.287 (1.784)	0.856 (1.780)
				95% CI	(-2.293, 4.868)	(-2.717, 4.428)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.432 (2.524)
				95% CI		(-5.495, 4.632)
				p-value		0.8649
	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	41.962 (11.594)	44.640 (10.329)
				SEM	2.733	2.310
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	39.230, 53.985

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	29.39, 68.74	29.39, 58.90
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	41.416 (10.431)	46.608 (8.368)
				SEM	2.459	1.871
				Median	39.230	49.070
				Q1, Q3	29.390, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	-0.547 (8.584)	1.968 (10.390)
				SEM	2.023	2.323
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 0.000	-4.915, 9.835
				Min, Max	-19.67, 19.68	-19.67, 19.68
				LS Mean (SEM)	-1.372 (1.872)	2.801 (1.777)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-5.175, 2.431)	(-0.808, 6.410)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.173 (2.589)
				95% CI		(-1.086, 9.432)
				p-value		0.1161

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	41.984 (11.188)	40.459 (9.316)
				SEM	2.238	1.902
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	29.390, 49.070
				Min, Max	29.39, 68.74	29.39, 58.90
		Month 6	Actual	n	25	23
				Mean (SD)	43.558 (9.453)	42.650 (11.337)
				SEM	1.891	2.364
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	29.390, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	25	23
				Mean (SD)	1.574 (11.599)	2.566 (7.969)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.320	1.662
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.840, 9.840	0.000, 9.830
				Min, Max	-9.84, 29.51	-9.84, 19.68
				LS Mean (SEM)	2.091 (1.787)	2.026 (1.862)
				95% CI	(-1.509, 5.692)	(-1.724, 5.776)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.065 (2.585)
				95% CI		(-5.270, 5.141)
				p-value		0.9801
	High	Baseline	Actual	n	20	24
				Mean (SD)	42.673 (10.231)	44.557 (12.966)
				SEM	2.288	2.647
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	34.310, 49.070	29.390, 58.900

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	Actual	Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 68.74
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	41.103 (9.649)	45.378 (8.610)
				SEM	2.106	1.758
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	20	24
				Mean (SD)	-1.475 (9.719)	0.821 (12.945)
				SEM	2.173	2.642
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.835, 0.000	-9.830, 9.840
				Min, Max	-19.67, 19.68	-29.51, 19.68
				LS Mean (SEM)	-2.196 (1.899)	1.421 (1.733)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-6.030, 1.639)	(-2.078, 4.921)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.617 (2.575)
				95% CI		(-1.582, 8.815)
				p-value		0.1676

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	32	34
				Mean (SD)	44.763 (10.583)	42.701 (12.080)
				SEM	1.871	2.072
				Median	49.070	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	29.390, 49.070
				Min, Max	29.39, 68.74	29.39, 68.74
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	43.701 (9.553)	43.859 (10.341)
				SEM	1.663	1.774
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	39.230, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	32	34
				Mean (SD)	-0.923 (11.274)	1.158 (11.036)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatmen group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo ar derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interactio as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimat denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.993	1.893
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.840, 0.000	0.000, 9.840
				Min, Max	-19.67, 29.51	-29.51, 19.68
				LS Mean (SEM)	-0.187 (1.590)	0.519 (1.542)
				95% CI	(-3.366, 2.992)	(-2.564, 3.601)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.706 (2.219)
				95% CI		(-3.730, 5.141)
				p-value		0.7516
	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	36.202 (8.412)	42.040 (9.783)
				SEM	2.333	2.615
				Median	29.390	39.230
				Q1, Q3	29.390, 39.230	39.230, 49.070

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	29.39, 49.07	29.39, 58.90
		Month 6	Actual	n	13	13
				Mean (SD)	39.230 (8.983)	44.526 (9.516)
				SEM	2.491	2.639
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	39.230, 49.070
				Min, Max	29.39, 49.07	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	13	13
				Mean (SD)	3.028 (9.322)	3.027 (10.145)
				SEM	2.585	2.814
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 9.840	0.000, 9.840
				Min, Max	-9.84, 19.68	-19.67, 19.67
				LS Mean (SEM)	1.524 (2.373)	4.335 (2.368)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.373, 6.421)	(-0.553, 9.223)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.811 (3.404)
				95% CI		(-4.207, 9.829)
				p-value		0.4169

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	44.149 (11.285)	45.525 (10.954)
				SEM	2.523	2.191
				Median	49.070	49.070
				Q1, Q3	34.310, 49.070	39.230, 58.900
				Min, Max	29.39, 68.74	29.39, 58.90
		Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	43.656 (9.824)	47.492 (9.704)
				SEM	2.197	1.941
				Median	39.230	49.070
				Q1, Q3	39.230, 49.070	39.230, 58.900
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	20	25
				Mean (SD)	-0.493 (11.272)	1.968 (9.418)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.520	1.884
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.840, 0.000	0.000, 9.830
				Min, Max	-19.67, 29.51	-19.67, 19.68
				LS Mean (SEM)	-0.946 (1.896)	2.384 (1.696)
				95% CI	(-4.775, 2.883)	(-1.041, 5.809)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.330 (2.547)
				95% CI		(-1.812, 8.472)
				p-value		0.1983
	Yes	Baseline	Actual	n	25	23
				Mean (SD)	40.803 (10.113)	39.229 (11.098)
				SEM	2.023	2.314
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	29.390, 39.230

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 68.74
		Month 6	Actual	n	26	22
				Mean (SD)	41.500 (9.357)	40.124 (9.062)
				SEM	1.835	1.932
				Median	39.230	39.230
				Q1, Q3	29.390, 49.070	29.390, 49.070
				Min, Max	29.39, 58.90	29.39, 58.90
			Change from Baseline	n	25	22
				Mean (SD)	0.788 (10.596)	1.342 (12.255)
				SEM	2.119	2.613
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-9.830, 0.000	0.000, 9.840
				Min, Max	-9.84, 29.51	-29.51, 19.68
				LS Mean (SEM)	1.337 (1.762)	0.609 (1.875)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg

Subgroup of Change from Baseline in Vitality (PCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.211, 4.886)	(-3.167, 4.385)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.728 (2.577)
				95% CI		(-5.918, 4.461)
				p-value		0.7787

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität* (MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	<38	Baseline	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	40.893 (8.536)	42.488 (9.106)
				SEM	1.707	1.941
				Median	40.520	42.195
				Q1, Q3	35.850, 47.030	36.600, 50.570
				Min, Max	18.62, 56.09	26.22, 55.25
		Month 6	Actual	n	25	21
				Mean (SD)	42.634 (12.234)	42.306 (11.609)
				SEM	2.447	2.533
				Median	44.400	45.340
				Q1, Q3	33.070, 52.510	34.240, 48.260
				Min, Max	16.02, 60.45	18.03, 57.38
			Change from Baseline	n	25	21
				Mean (SD)	1.740 (10.447)	-0.347 (8.729)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	<38	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.089	1.905
				Median	1.860	0.940
				Q1, Q3	-6.010, 11.860	-6.100, 3.870
				Min, Max	-22.70, 15.62	-23.52, 15.26
				LS Mean (SEM)	1.607 (1.928)	-0.365 (2.086)
				95% CI	(-2.278, 5.493)	(-4.568, 3.838)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.972 (2.846)
				95% CI		(-7.706, 3.762)
				p-value		0.4919
	>=38	Baseline	Actual	n	20	26
				Mean (SD)	42.830 (12.285)	37.717 (7.006)
				SEM	2.747	1.374
				Median	41.265	36.355
				Q1, Q3	36.815, 52.210	33.220, 41.490

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	>=38	Baseline	Actual	Min, Max	17.21, 62.60	26.09, 50.36
		Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	41.127 (10.592)	44.448 (8.861)
				SEM	2.311	1.738
				Median	39.520	42.725
				Q1, Q3	32.730, 46.490	40.200, 50.980
				Min, Max	18.53, 63.78	23.60, 66.95
			Change from Baseline	n	20	26
				Mean (SD)	-1.225 (8.234)	6.731 (9.753)
				SEM	1.841	1.913
				Median	0.885	8.660
				Q1, Q3	-1.750, 2.465	2.090, 13.570
				Min, Max	-28.31, 9.73	-14.38, 22.45
				LS Mean (SEM)	0.124 (1.852)	5.630 (1.620)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	>=38	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.609, 3.857)	(2.363, 8.897)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.506 (2.499)
				95% CI		(0.469, 10.544)
				p-value		0.0329

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	40	43
				Mean (SD)	40.884 (9.884)	39.716 (8.257)
				SEM	1.563	1.259
				Median	40.650	39.020
				Q1, Q3	35.570, 47.225	33.220, 47.500
				Min, Max	17.21, 60.83	26.09, 55.25
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	41.461 (11.225)	43.066 (10.421)
				SEM	1.753	1.589
				Median	42.130	42.800
				Q1, Q3	32.730, 49.800	39.200, 50.980
				Min, Max	16.02, 60.45	18.03, 66.95
			Change from Baseline	n	40	43
				Mean (SD)	0.824 (9.904)	3.350 (9.934)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.566	1.515
				Median	1.230	2.610
				Q1, Q3	-4.430, 7.705	-3.880, 9.270
				Min, Max	-28.31, 15.62	-23.52, 22.45
				LS Mean (SEM)	1.036 (1.477)	3.122 (1.424)
				95% CI	(-1.903, 3.974)	(0.287, 5.956)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.086 (2.054)
				95% CI		(-2.000, 6.173)
				p-value		0.3127
	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	48.716 (11.993)	41.516 (9.506)
				SEM	5.363	4.251
				Median	42.660	39.020
				Q1, Q3	40.320, 60.730	36.920, 47.360

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	Min, Max	37.27, 62.60	29.91, 54.37
		Month 6	Actual	n	5	4
				Mean (SD)	45.922 (13.542)	48.065 (4.449)
				SEM	6.056	2.225
				Median	39.520	48.570
				Q1, Q3	38.920, 56.240	44.960, 51.170
				Min, Max	31.15, 63.78	42.23, 52.89
			Change from Baseline	n	5	4
				Mean (SD)	-2.794 (5.523)	5.925 (10.253)
				SEM	2.470	5.127
				Median	-1.400	7.205
				Q1, Q3	-4.490, 1.180	-2.295, 14.145
				Min, Max	-11.51, 2.25	-6.68, 15.97
				LS Mean (SEM)	-1.459 (3.677)	2.821 (4.022)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-10.640, 7.723)	(-6.970, 12.613)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.280 (5.613)
				95% CI		(-9.504, 18.064)
				p-value		0.4751

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	33	39
				Mean (SD)	40.802 (11.165)	39.205 (8.043)
				SEM	1.944	1.288
				Median	40.320	38.510
				Q1, Q3	34.000, 47.940	33.350, 45.290
				Min, Max	17.21, 60.83	26.09, 55.25
		Month 6	Actual	n	34	38
				Mean (SD)	40.961 (10.788)	42.824 (10.170)
				SEM	1.850	1.650
				Median	41.005	43.010
				Q1, Q3	32.570, 48.560	39.660, 50.980
				Min, Max	16.02, 60.45	18.03, 57.38
			Change from Baseline	n	33	38
				Mean (SD)	0.443 (8.682)	3.614 (9.441)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.511	1.532
				Median	1.140	3.440
				Q1, Q3	-2.100, 5.770	-0.630, 10.910
				Min, Max	-28.31, 15.62	-23.52, 19.94
				LS Mean (SEM)	0.740 (1.478)	3.238 (1.372)
				95% CI	(-2.209, 3.690)	(0.502, 5.974)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.498 (2.020)
				95% CI		(-1.532, 6.527)
				p-value		0.2205
	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	44.372 (7.112)	42.931 (9.220)
				SEM	2.053	3.073
				Median	43.425	44.500
				Q1, Q3	39.715, 45.815	33.220, 48.090

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	Min, Max	36.89, 62.60	30.59, 54.37
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	44.737 (13.127)	46.308 (9.976)
				SEM	3.789	3.325
				Median	47.870	45.340
				Q1, Q3	36.440, 52.950	40.660, 49.450
				Min, Max	16.26, 63.78	32.59, 66.95
			Change from Baseline	n	12	9
				Mean (SD)	0.365 (12.035)	3.377 (12.173)
				SEM	3.474	4.058
				Median	0.695	2.090
				Q1, Q3	-8.675, 12.365	-6.680, 8.610
				Min, Max	-22.70, 14.82	-13.01, 22.45
				LS Mean (SEM)	0.605 (3.330)	2.657 (3.854)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-whit Month 6 e	Change from Baseline	95% CI	(-6.378, 7.589)	(-5.424, 10.738)
			Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.052 (5.099)
			95% CI		(-8.639, 12.743)
			p-value		0.6920

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	43.168 (11.004)	41.361 (9.315)
				SEM	2.594	2.329
				Median	44.915	41.270
				Q1, Q3	36.360, 50.910	35.865, 49.055
				Min, Max	17.21, 58.23	26.09, 55.25
		Month 6	Actual	n	18	15
				Mean (SD)	43.458 (12.872)	43.064 (12.398)
				SEM	3.034	3.201
				Median	45.795	46.690
				Q1, Q3	33.070, 53.010	38.490, 53.770
				Min, Max	16.02, 60.45	18.03, 56.85
			Change from Baseline	n	18	15
				Mean (SD)	0.290 (8.946)	1.547 (11.660)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.109	3.011
				Median	0.330	1.600
				Q1, Q3	-6.450, 6.430	-6.100, 12.850
				Min, Max	-13.96, 15.62	-23.52, 20.71
				LS Mean (SEM)	0.456 (2.372)	0.885 (2.566)
				95% CI	(-4.383, 5.294)	(-4.343, 6.112)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.429 (3.499)
				95% CI		(-6.704, 7.563)
				p-value		0.9032
	Other	Baseline	Actual	n	27	32
				Mean (SD)	40.811 (9.883)	39.175 (7.802)
				SEM	1.902	1.379
				Median	38.960	37.055
				Q1, Q3	35.850, 45.270	33.160, 45.100

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	Min, Max	18.62, 62.60	26.22, 54.37
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	40.974 (10.502)	43.692 (9.080)
				SEM	1.985	1.605
				Median	39.835	42.540
				Q1, Q3	32.650, 49.950	40.215, 48.855
				Min, Max	16.26, 63.78	23.60, 66.95
			Change from Baseline	n	27	32
				Mean (SD)	0.510 (10.085)	4.517 (8.963)
				SEM	1.941	1.584
				Median	1.180	4.490
				Q1, Q3	-4.490, 7.280	0.485, 9.110
				Min, Max	-28.31, 14.82	-14.38, 22.45
				LS Mean (SEM)	0.935 (1.664)	4.159 (1.528)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.398, 4.267)	(1.098, 7.219)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.224 (2.263)
				95% CI		(-1.309, 7.757)
				p-value		0.1598

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	Actual	n	18	23
				Mean (SD)	39.513 (10.051)	38.036 (7.361)
				SEM	2.369	1.535
				Median	38.300	36.600
				Q1, Q3	35.290, 41.390	32.970, 41.490
				Min, Max	18.62, 60.83	26.22, 54.37
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	37.339 (8.668)	43.087 (9.098)
				SEM	1.989	1.897
				Median	39.130	42.800
				Q1, Q3	31.590, 41.770	40.200, 50.980
				Min, Max	16.26, 56.24	23.60, 57.38
			Change from Baseline	n	18	23
				Mean (SD)	-1.855 (9.757)	5.051 (8.666)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.300	1.807
				Median	0.835	5.460
				Q1, Q3	-4.490, 2.680	0.410, 12.130
				Min, Max	-28.31, 10.33	-14.38, 19.94
				LS Mean (SEM)	-1.448 (1.905)	4.733 (1.684)
				95% CI	(-5.304, 2.408)	(1.323, 8.142)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		6.181 (2.547)
				95% CI		(1.024, 11.337)
				p-value		0.0201
	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	43.247 (10.359)	41.622 (8.882)
				SEM	1.994	1.776
				Median	44.190	41.550
				Q1, Q3	36.890, 50.910	33.350, 48.090

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	Actual	Min, Max	17.21, 62.60	26.09, 55.25
		Month 6	Actual	n	27	24
				Mean (SD)	45.188 (12.126)	43.878 (11.197)
				SEM	2.334	2.286
				Median	46.490	45.035
				Q1, Q3	35.410, 53.390	39.430, 51.080
				Min, Max	16.02, 63.78	18.03, 66.95
			Change from Baseline	n	27	24
				Mean (SD)	1.940 (9.264)	2.148 (10.901)
				SEM	1.783	2.225
				Median	1.320	2.145
				Q1, Q3	-5.840, 11.860	-5.690, 9.810
				Min, Max	-13.96, 15.62	-23.52, 22.45
				LS Mean (SEM)	2.178 (1.861)	1.644 (1.961)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.562, 5.918)	(-2.297, 5.584)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.534 (2.707)
				95% CI		(-5.974, 4.905)
				p-value		0.8444

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	Actual	n	25	28
				Mean (SD)	41.645 (9.112)	40.608 (8.215)
				SEM	1.822	1.552
				Median	40.520	41.145
				Q1, Q3	35.850, 47.030	34.555, 46.395
				Min, Max	26.94, 62.60	26.22, 55.25
		Month 6	Actual	n	26	27
				Mean (SD)	41.660 (12.629)	46.837 (8.933)
				SEM	2.477	1.719
				Median	41.005	47.690
				Q1, Q3	32.730, 52.510	40.960, 53.870
				Min, Max	16.02, 63.78	25.59, 66.95
			Change from Baseline	n	25	27
				Mean (SD)	0.418 (9.932)	6.171 (8.551)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.986	1.646
				Median	1.580	5.110
				Q1, Q3	-6.450, 7.280	0.940, 12.320
				Min, Max	-22.70, 15.62	-13.01, 22.45
				LS Mean (SEM)	0.564 (1.804)	5.758 (1.724)
				95% CI	(-3.062, 4.189)	(2.295, 9.220)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.194 (2.497)
				95% CI		(0.176, 10.212)
				p-value		0.0428
	>=25	Baseline	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	41.890 (11.842)	38.919 (8.535)
				SEM	2.648	1.909
				Median	42.155	38.245
				Q1, Q3	36.625, 49.165	31.475, 47.725

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	Actual	Min, Max	17.21, 60.83	26.09, 53.83
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	42.317 (9.920)	38.975 (10.070)
				SEM	2.218	2.252
				Median	44.605	40.820
				Q1, Q3	35.745, 48.955	33.415, 44.955
				Min, Max	18.53, 57.45	18.03, 53.77
			Change from Baseline	n	20	20
				Mean (SD)	0.427 (9.285)	0.056 (10.645)
				SEM	2.076	2.380
				Median	0.330	0.760
				Q1, Q3	-1.750, 4.340	-7.285, 8.715
				Min, Max	-28.31, 14.45	-23.52, 15.97
				LS Mean (SEM)	1.081 (1.943)	-0.598 (1.943)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.854, 5.016)	(-4.533, 3.337)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.678 (2.758)
				95% CI		(-7.264, 3.907)
				p-value		0.5465

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	27	28
				Mean (SD)	42.961 (9.910)	39.165 (9.061)
				SEM	1.907	1.712
				Median	40.780	38.500
				Q1, Q3	35.290, 50.910	31.015, 47.430
				Min, Max	26.94, 62.60	26.09, 55.25
		Month 6	Actual	n	28	27
				Mean (SD)	42.198 (12.442)	40.872 (9.092)
				SEM	2.351	1.750
				Median	41.235	40.980
				Q1, Q3	32.625, 52.760	34.240, 47.730
				Min, Max	16.02, 63.78	18.24, 56.85
			Change from Baseline	n	27	27
				Mean (SD)	-0.370 (11.274)	1.701 (7.016)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.170	1.350
				Median	1.180	2.090
				Q1, Q3	-6.630, 8.130	-5.280, 6.290
				Min, Max	-28.31, 15.62	-14.38, 13.57
				LS Mean (SEM)	0.251 (1.733)	0.895 (1.718)
				95% CI	(-3.227, 3.728)	(-2.551, 4.341)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.644 (2.464)
				95% CI		(-4.299, 5.587)
				p-value		0.7948
	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	39.943 (10.862)	40.938 (7.205)
				SEM	2.560	1.611
				Median	40.730	41.145
				Q1, Q3	36.360, 45.270	35.645, 46.300

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	17.21, 60.73	27.97, 53.97
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	41.553 (9.934)	47.027 (10.580)
				SEM	2.342	2.366
				Median	42.195	48.835
				Q1, Q3	35.410, 49.350	41.850, 53.820
				Min, Max	18.53, 57.45	18.03, 66.95
			Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	1.610 (6.224)	6.090 (12.530)
				SEM	1.467	2.802
				Median	0.835	8.830
				Q1, Q3	-1.400, 5.770	-1.755, 15.675
				Min, Max	-11.51, 14.45	-23.52, 22.45
				LS Mean (SEM)	1.308 (2.165)	6.272 (2.053)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.085, 5.701)	(2.107, 10.438)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.965 (2.985)
				95% CI		(-1.093, 11.022)
				p-value		0.1051

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	42.880 (11.281)	37.714 (7.806)
				SEM	2.256	1.593
				Median	40.780	37.290
				Q1, Q3	36.360, 51.900	32.240, 43.200
				Min, Max	18.62, 60.83	26.09, 53.83
		Month 6	Actual	n	25	23
				Mean (SD)	44.034 (11.185)	42.568 (10.393)
				SEM	2.237	2.167
				Median	45.500	44.730
				Q1, Q3	38.920, 53.390	39.200, 49.980
				Min, Max	16.02, 60.45	18.24, 55.63
			Change from Baseline	n	25	23
				Mean (SD)	1.154 (9.693)	4.911 (8.750)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.939	1.825
				Median	1.040	6.200
				Q1, Q3	-2.100, 9.730	0.370, 9.270
				Min, Max	-28.31, 15.62	-14.38, 20.71
				LS Mean (SEM)	1.928 (1.769)	3.827 (1.834)
				95% CI	(-1.633, 5.489)	(0.138, 7.517)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.900 (2.590)
				95% CI		(-3.311, 7.110)
				p-value		0.4669
	High	Baseline	Actual	n	20	24
				Mean (SD)	40.346 (8.979)	42.094 (8.361)
				SEM	2.008	1.707
				Median	40.050	41.445
				Q1, Q3	36.090, 45.455	35.365, 49.230

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	Actual	Min, Max	17.21, 62.60	28.85, 55.25
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	39.460 (11.448)	44.376 (9.994)
				SEM	2.498	2.040
				Median	41.670	42.750
				Q1, Q3	32.570, 48.560	40.395, 51.305
				Min, Max	16.26, 63.78	18.03, 66.95
			Change from Baseline	n	20	24
				Mean (SD)	-0.493 (9.515)	2.282 (10.871)
				SEM	2.128	2.219
				Median	1.160	2.295
				Q1, Q3	-6.320, 6.100	-6.590, 11.520
				Min, Max	-22.70, 14.82	-23.52, 22.45
				LS Mean (SEM)	-1.012 (2.174)	2.715 (1.984)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-5.404, 3.380)	(-1.292, 6.722)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.727 (2.950)
				95% CI		(-2.230, 9.684)
				p-value		0.2135

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	32	34
				Mean (SD)	40.950 (9.485)	38.791 (8.248)
				SEM	1.677	1.415
				Median	40.495	37.585
				Q1, Q3	36.370, 45.815	31.510, 44.910
				Min, Max	18.62, 62.60	26.09, 54.37
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	41.255 (11.476)	42.776 (8.746)
				SEM	1.998	1.500
				Median	40.340	42.145
				Q1, Q3	32.730, 51.340	39.660, 47.730
				Min, Max	16.02, 63.78	23.60, 66.95
			Change from Baseline	n	32	34
				Mean (SD)	0.607 (9.339)	3.985 (8.755)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.651	1.501
				Median	1.110	2.555
				Q1, Q3	-5.925, 6.525	0.370, 8.950
				Min, Max	-22.70, 15.62	-14.38, 22.45
				LS Mean (SEM)	1.041 (1.512)	3.537 (1.468)
				95% CI	(-1.981, 4.062)	(0.604, 6.470)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.496 (2.114)
				95% CI		(-1.728, 6.721)
				p-value		0.2421
	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	43.733 (12.238)	42.606 (8.087)
				SEM	3.394	2.161
				Median	44.190	41.520
				Q1, Q3	36.360, 50.910	35.690, 50.010

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	17.21, 60.83	26.60, 55.25
		Month 6	Actual	n	13	13
				Mean (SD)	43.700 (11.518)	45.362 (13.306)
				SEM	3.194	3.690
				Median	46.090	50.980
				Q1, Q3	38.920, 49.350	43.220, 54.560
				Min, Max	18.53, 60.45	18.03, 57.38
			Change from Baseline	n	13	13
				Mean (SD)	-0.033 (10.401)	2.480 (12.693)
				SEM	2.885	3.520
				Median	1.140	5.110
				Q1, Q3	-0.600, 6.430	-7.140, 10.910
				Min, Max	-28.31, 12.11	-23.52, 19.94
				LS Mean (SEM)	0.149 (3.066)	1.627 (3.018)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-6.190, 6.489)	(-4.601, 7.855)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.478 (4.305)
				95% CI		(-7.414, 10.369)
				p-value		0.7345

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	No	Baseline	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	38.856 (9.361)	38.678 (8.456)
				SEM	2.093	1.691
				Median	38.300	36.600
				Q1, Q3	34.925, 42.025	31.510, 44.500
				Min, Max	18.62, 60.73	26.22, 53.97
		Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	39.380 (11.439)	45.555 (8.906)
				SEM	2.558	1.781
				Median	40.245	45.340
				Q1, Q3	31.860, 46.980	40.960, 50.980
				Min, Max	16.02, 56.24	25.59, 66.95
			Change from Baseline	n	20	25
				Mean (SD)	0.524 (9.435)	6.877 (8.226)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.110	1.645
				Median	0.835	6.290
				Q1, Q3	-5.165, 7.705	2.200, 12.320
				Min, Max	-22.70, 14.82	-13.01, 22.45
				LS Mean (SEM)	0.537 (1.862)	6.826 (1.666)
				95% CI	(-3.221, 4.294)	(3.465, 10.187)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		6.289 (2.499)
				95% CI		(1.248, 11.331)
				p-value		0.0157
	Yes	Baseline	Actual	n	25	23
				Mean (SD)	44.072 (10.587)	41.236 (8.105)
				SEM	2.117	1.690
				Median	44.950	41.270
				Q1, Q3	37.550, 50.910	35.690, 48.090

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	17.21, 62.60	26.09, 55.25
		Month 6	Actual	n	26	22
				Mean (SD)	43.920 (11.213)	41.146 (11.085)
				SEM	2.199	2.363
				Median	45.500	41.960
				Q1, Q3	33.070, 53.010	34.240, 48.260
				Min, Max	18.53, 63.78	18.03, 56.85
			Change from Baseline	n	25	22
				Mean (SD)	0.341 (9.819)	-0.190 (10.409)
				SEM	1.964	2.219
				Median	1.180	0.485
				Q1, Q3	-1.400, 5.770	-7.140, 3.870
				Min, Max	-28.31, 15.62	-23.52, 19.94
				LS Mean (SEM)	0.888 (1.913)	-1.099 (2.018)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in MCS of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.966, 4.742)	(-5.162, 2.964)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.987 (2.794)
				95% CI		(-7.615, 3.642)
				p-value		0.4808

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität – Mentale Gesundheit* (Einzelkomponente der MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	<38	Baseline	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	42.870 (8.366)	42.567 (9.523)
				SEM	1.673	2.030
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	41.260, 47.000	35.530, 52.740
				Min, Max	24.06, 58.47	24.06, 58.47
		Month 6	Actual	n	25	21
				Mean (SD)	44.248 (11.487)	42.902 (11.635)
				SEM	2.297	2.539
				Median	47.000	47.000
				Q1, Q3	35.530, 52.740	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 58.47
			Change from Baseline	n	25	21
				Mean (SD)	1.378 (10.378)	0.546 (9.410)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	<38	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.076	2.053
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-5.730, 11.470	0.000, 5.740
				Min, Max	-22.94, 17.21	-22.94, 17.21
				LS Mean (SEM)	1.428 (1.944)	0.152 (2.103)
				95% CI	(-2.491, 5.346)	(-4.087, 4.391)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.276 (2.864)
				95% CI		(-7.049, 4.498)
				p-value		0.6583
	>=38	Baseline	Actual	n	20	26
				Mean (SD)	42.984 (9.866)	39.939 (6.136)
				SEM	2.206	1.203
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	38.395, 52.740	35.530, 41.260

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	>=38	Baseline	Actual	Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 52.74
		Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	41.262 (10.099)	46.559 (8.574)
				SEM	2.204	1.682
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 47.000	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 64.21
			Change from Baseline	n	20	26
				Mean (SD)	-1.148 (6.607)	6.620 (8.539)
				SEM	1.477	1.675
				Median	0.000	5.740
				Q1, Q3	-5.735, 2.865	0.000, 11.480
				Min, Max	-22.95, 5.74	-11.47, 17.21
				LS Mean (SEM)	-0.516 (1.678)	6.134 (1.469)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (<38 vs. >= 38)	>=38	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.899, 2.867)	(3.172, 9.096)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		6.650 (2.245)
				95% CI		(2.124, 11.175)
				p-value		0.0049

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	40	43
				Mean (SD)	42.268 (8.800)	40.596 (8.035)
				SEM	1.391	1.225
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	35.530, 49.870	35.530, 47.000
				Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 58.47
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	42.523 (10.847)	44.599 (10.491)
				SEM	1.694	1.600
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 52.740	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 64.21
			Change from Baseline	n	40	43
				Mean (SD)	0.574 (9.350)	4.003 (9.578)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.478	1.461
				Median	0.000	5.730
				Q1, Q3	-5.740, 5.740	0.000, 11.480
				Min, Max	-22.95, 17.21	-22.94, 17.21
				LS Mean (SEM)	0.854 (1.440)	3.742 (1.388)
				95% CI	(-2.011, 3.718)	(0.979, 6.504)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.888 (2.004)
				95% CI		(-1.100, 6.875)
				p-value		0.1534
	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	48.144 (9.426)	45.852 (4.802)
				SEM	4.216	2.148
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	41.260, 58.470	41.260, 47.000

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	Min, Max	41.26, 58.47	41.26, 52.74
		Month 6	Actual	n	5	4
				Mean (SD)	45.852 (11.754)	48.435 (2.870)
				SEM	5.256	1.435
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 58.470	47.000, 49.870
				Min, Max	35.53, 58.47	47.00, 52.74
			Change from Baseline	n	5	4
				Mean (SD)	-2.292 (3.138)	2.870 (7.410)
				SEM	1.404	3.705
				Median	0.000	2.870
				Q1, Q3	-5.730, 0.000	-2.870, 8.610
				Min, Max	-5.73, 0.00	-5.74, 11.48
				LS Mean (SEM)	-2.180 (2.772)	1.240 (3.005)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-9.131, 4.772)	(-6.077, 8.558)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.420 (4.128)
				95% CI		(-6.763, 13.602)
				p-value		0.4402

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	33	39
				Mean (SD)	42.307 (9.669)	40.675 (7.762)
				SEM	1.683	1.243
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	35.530, 52.740	35.530, 47.000
				Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 58.47
		Month 6	Actual	n	34	38
				Mean (SD)	41.263 (10.377)	44.283 (10.647)
				SEM	1.780	1.727
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 47.000	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 58.47
			Change from Baseline	n	33	38
				Mean (SD)	-0.696 (7.953)	3.775 (9.267)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.385	1.503
				Median	0.000	5.730
				Q1, Q3	-5.740, 5.730	0.000, 11.480
				Min, Max	-22.95, 17.20	-22.94, 17.21
				LS Mean (SEM)	-0.440 (1.470)	3.357 (1.366)
				95% CI	(-3.374, 2.494)	(0.632, 6.082)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.797 (2.011)
				95% CI		(-0.215, 7.809)
				p-value		0.0632
	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	44.608 (6.681)	43.176 (8.606)
				SEM	1.929	2.869
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	41.260, 49.870	41.260, 47.000

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	Min, Max	35.53, 58.47	29.79, 52.74
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	47.479 (11.330)	47.637 (7.283)
				SEM	3.271	2.428
				Median	52.740	47.000
				Q1, Q3	44.130, 52.740	41.260, 47.000
				Min, Max	18.32, 58.47	41.26, 64.21
			Change from Baseline	n	12	9
				Mean (SD)	2.871 (11.075)	4.461 (10.255)
				SEM	3.197	3.418
				Median	2.870	0.000
				Q1, Q3	-2.865, 11.480	0.000, 11.480
				Min, Max	-22.94, 17.21	-11.48, 17.21
				LS Mean (SEM)	3.214 (2.821)	3.907 (3.263)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.712, 9.139)	(-2.948, 10.761)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.693 (4.324)
				95% CI		(-8.390, 9.776)
				p-value		0.8744

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	43.176 (10.777)	41.621 (7.967)
				SEM	2.540	1.992
				Median	44.130	41.260
				Q1, Q3	41.260, 52.740	41.260, 44.130
				Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 58.47
		Month 6	Actual	n	18	15
				Mean (SD)	43.813 (12.785)	43.176 (12.392)
				SEM	3.013	3.200
				Median	47.000	47.000
				Q1, Q3	35.530, 52.740	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 58.47
			Change from Baseline	n	18	15
				Mean (SD)	0.637 (8.993)	1.914 (10.770)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.120	2.781
				Median	0.000	5.730
				Q1, Q3	-5.740, 5.740	-5.740, 11.480
				Min, Max	-17.21, 17.20	-22.94, 11.48
				LS Mean (SEM)	0.828 (2.336)	1.168 (2.539)
				95% CI	(-3.943, 5.598)	(-4.011, 6.347)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.340 (3.456)
				95% CI		(-6.713, 7.393)
				p-value		0.9222
	Other	Baseline	Actual	n	27	32
				Mean (SD)	42.750 (7.728)	40.905 (7.973)
				SEM	1.487	1.409
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	35.530, 47.000	35.530, 47.000

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	Min, Max	29.79, 58.47	24.06, 52.74
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	42.288 (9.631)	45.745 (8.950)
				SEM	1.820	1.582
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 49.870	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 64.21
			Change from Baseline	n	27	32
				Mean (SD)	0.001 (9.001)	4.840 (8.634)
				SEM	1.732	1.526
				Median	0.000	5.730
				Q1, Q3	0.000, 5.740	0.000, 11.480
				Min, Max	-22.95, 17.21	-11.48, 17.21
				LS Mean (SEM)	0.399 (1.574)	4.504 (1.446)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.755, 3.553)	(1.609, 7.400)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.106 (2.144)
				95% CI		(-0.188, 8.399)
				p-value		0.0606

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II (Europe vs. other)	Europe	Baseline	Actual	n	18	23
				Mean (SD)	41.263 (7.620)	40.266 (7.667)
				SEM	1.796	1.599
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	35.530, 41.260	35.530, 47.000
				Min, Max	29.79, 58.47	24.06, 52.74
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	38.244 (8.194)	45.254 (8.892)
				SEM	1.880	1.854
				Median	35.530	47.000
				Q1, Q3	35.530, 41.260	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 58.47
			Change from Baseline	n	18	23
				Mean (SD)	-2.549 (8.626)	4.989 (8.169)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II (Europe vs. other)	Europe	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.033	1.703
				Median	0.000	5.730
				Q1, Q3	-5.730, 0.000	0.000, 11.480
				Min, Max	-22.95, 5.74	-11.47, 17.21
				LS Mean (SEM)	-2.325 (1.808)	4.813 (1.599)
				95% CI	(-5.985, 1.335)	(1.576, 8.051)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.138 (2.416)
				95% CI		(2.247, 12.029)
				p-value		0.0054
	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	44.026 (9.726)	41.951 (8.166)
				SEM	1.872	1.633
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	41.260, 52.740	41.260, 47.000

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II (Europe vs. other)	Other	Baseline	Actual	Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 58.47
		Month 6	Actual	n	27	24
				Mean (SD)	46.150 (11.440)	44.610 (11.338)
				SEM	2.202	2.314
				Median	47.000	47.000
				Q1, Q3	41.260, 52.740	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 64.21
			Change from Baseline	n	27	24
				Mean (SD)	2.125 (8.736)	2.869 (10.429)
				SEM	1.681	2.129
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-5.740, 11.470	0.000, 11.480
				Min, Max	-17.21, 17.21	-22.94, 17.21
				LS Mean (SEM)	2.461 (1.806)	2.198 (1.907)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II (Europe vs. other)	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.170, 6.091)	(-1.634, 6.030)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.262 (2.634)
				95% CI		(-5.556, 5.031)
				p-value		0.9210

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	Actual	n	25	28
				Mean (SD)	43.328 (7.921)	42.493 (8.166)
				SEM	1.584	1.543
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	41.260, 47.000	41.260, 47.000
				Min, Max	29.79, 58.47	24.06, 58.47
		Month 6	Actual	n	26	27
				Mean (SD)	43.029 (11.560)	47.637 (8.763)
				SEM	2.267	1.686
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 52.740	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 64.21
			Change from Baseline	n	25	27
				Mean (SD)	0.230 (8.991)	5.312 (7.452)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.798	1.434
				Median	0.000	5.730
				Q1, Q3	0.000, 5.740	0.000, 11.480
				Min, Max	-22.94, 17.21	-11.48, 17.21
				LS Mean (SEM)	0.351 (1.628)	4.894 (1.555)
				95% CI	(-2.920, 3.622)	(1.770, 8.019)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.543 (2.253)
				95% CI		(0.016, 9.070)
				p-value		0.0492
	>=25	Baseline	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	42.411 (10.295)	39.255 (7.274)
				SEM	2.302	1.627
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	38.395, 52.740	32.660, 41.260

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	Actual	Min, Max	18.32, 58.47	29.79, 52.74
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	42.698 (10.172)	41.264 (10.852)
				SEM	2.275	2.427
				Median	41.260	44.130
				Q1, Q3	35.530, 49.870	38.395, 47.000
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 52.74
			Change from Baseline	n	20	20
				Mean (SD)	0.287 (9.018)	2.009 (11.363)
				SEM	2.016	2.541
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-5.740, 5.740	-5.735, 11.480
				Min, Max	-22.95, 17.20	-22.94, 17.21
				LS Mean (SEM)	0.904 (2.130)	1.392 (2.130)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.409, 5.217)	(-2.921, 5.705)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.488 (3.027)
				95% CI		(-5.641, 6.617)
				p-value		0.8728

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	27	28
				Mean (SD)	42.964 (9.114)	40.649 (8.878)
				SEM	1.754	1.678
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	35.530, 52.740	32.660, 47.000
				Min, Max	24.06, 58.47	24.06, 58.47
		Month 6	Actual	n	28	27
				Mean (SD)	42.083 (11.653)	43.176 (9.677)
				SEM	2.202	1.862
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 52.740	41.260, 47.000
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 58.47
			Change from Baseline	n	27	27
				Mean (SD)	-0.425 (10.424)	2.762 (8.768)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.006	1.687
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-5.740, 5.740	0.000, 11.470
				Min, Max	-22.95, 17.21	-11.48, 17.21
				LS Mean (SEM)	-0.023 (1.767)	2.059 (1.756)
				95% CI	(-3.570, 3.525)	(-1.464, 5.582)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.082 (2.501)
				95% CI		(-2.937, 7.101)
				p-value		0.4090
	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	42.856 (8.975)	41.836 (6.420)
				SEM	2.115	1.436
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	41.260, 47.000	41.260, 41.260

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 52.74
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	44.132 (9.689)	47.287 (10.442)
				SEM	2.284	2.335
				Median	44.130	49.870
				Q1, Q3	41.260, 52.740	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 64.21
			Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	1.276 (6.084)	5.451 (10.106)
				SEM	1.434	2.260
				Median	0.000	5.740
				Q1, Q3	0.000, 5.740	0.000, 11.480
				Min, Max	-11.47, 11.48	-22.94, 17.21
				LS Mean (SEM)	1.454 (1.971)	5.282 (1.870)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.547, 5.455)	(1.486, 9.078)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.828 (2.719)
				95% CI		(-1.692, 9.348)
				p-value		0.1680

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	43.558 (9.656)	38.635 (7.747)
				SEM	1.931	1.581
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	35.530, 52.740	35.530, 41.260
				Min, Max	24.06, 58.47	24.06, 52.74
		Month 6	Actual	n	25	23
				Mean (SD)	45.164 (10.823)	43.259 (10.465)
				SEM	2.165	2.182
				Median	47.000	47.000
				Q1, Q3	35.530, 52.740	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 58.47
			Change from Baseline	n	25	23
				Mean (SD)	1.606 (9.149)	4.988 (9.522)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.830	1.986
				Median	0.000	5.730
				Q1, Q3	-5.730, 5.740	0.000, 11.480
				Min, Max	-22.95, 17.21	-11.48, 17.21
				LS Mean (SEM)	2.396 (1.824)	3.800 (1.894)
				95% CI	(-1.277, 6.069)	(-0.011, 7.610)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.403 (2.673)
				95% CI		(-3.973, 6.779)
				p-value		0.6020
	High	Baseline	Actual	n	20	24
				Mean (SD)	42.123 (8.171)	43.653 (7.358)
				SEM	1.827	1.502
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	41.260, 47.000	41.260, 47.000

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	Actual	Min, Max	18.32, 58.47	29.79, 58.47
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	40.171 (10.518)	46.522 (9.706)
				SEM	2.295	1.981
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 47.000	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 64.21
			Change from Baseline	n	20	24
				Mean (SD)	-1.433 (8.504)	2.870 (9.266)
				SEM	1.901	1.891
				Median	0.000	2.865
				Q1, Q3	-5.735, 2.865	0.000, 11.475
				Min, Max	-22.94, 11.48	-22.94, 17.21
				LS Mean (SEM)	-1.742 (1.945)	3.127 (1.775)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-5.669, 2.184)	(-0.456, 6.710)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.869 (2.638)
				95% CI		(-0.457, 10.196)
				p-value		0.0721

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	32	34
				Mean (SD)	43.055 (8.674)	39.914 (7.870)
				SEM	1.533	1.350
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	41.260, 49.870	35.530, 47.000
				Min, Max	24.06, 58.47	24.06, 52.74
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	43.002 (10.585)	44.638 (8.719)
				SEM	1.843	1.495
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 52.740	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 64.21
			Change from Baseline	n	32	34
				Mean (SD)	0.360 (8.974)	4.725 (8.412)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.586	1.443
				Median	0.000	5.730
				Q1, Q3	-5.730, 5.740	0.000, 11.480
				Min, Max	-22.94, 17.21	-11.48, 17.21
				LS Mean (SEM)	0.982 (1.456)	4.138 (1.412)
				95% CI	(-1.927, 3.891)	(1.318, 6.959)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.157 (2.044)
				95% CI		(-0.927, 7.241)
				p-value		0.1275
	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	42.588 (9.979)	44.131 (7.378)
				SEM	2.768	1.972
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	35.530, 52.740	41.260, 47.000

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatmen group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo ar derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interactio as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimat denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	18.32, 52.74	29.79, 58.47
		Month 6	Actual	n	13	13
				Mean (SD)	42.587 (11.976)	45.676 (13.484)
				SEM	3.322	3.740
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 52.740	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 58.47
			Change from Baseline	n	13	13
				Mean (SD)	-0.002 (9.072)	1.766 (11.565)
				SEM	2.516	3.207
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-5.740, 5.730	-5.740, 11.480
				Min, Max	-22.95, 11.48	-22.94, 17.21
				LS Mean (SEM)	-0.149 (2.946)	1.108 (2.917)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-6.247, 5.950)	(-4.919, 7.135)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.256 (4.151)
				95% CI		(-7.328, 9.841)
				p-value		0.7649

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	No	Baseline	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	41.549 (7.999)	39.428 (8.233)
				SEM	1.789	1.647
				Median	41.260	41.260
				Q1, Q3	38.395, 41.260	35.530, 41.260
				Min, Max	29.79, 58.47	24.06, 52.74
		Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	41.551 (11.084)	47.230 (8.522)
				SEM	2.479	1.704
				Median	41.260	47.000
				Q1, Q3	35.530, 49.870	41.260, 52.740
				Min, Max	18.32, 58.47	24.06, 64.21
			Change from Baseline	n	20	25
				Mean (SD)	0.003 (9.118)	7.802 (8.262)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.039	1.652
				Median	0.000	11.470
				Q1, Q3	-5.730, 5.740	5.730, 11.480
				Min, Max	-22.94, 17.21	-11.48, 17.21
				LS Mean (SEM)	0.425 (1.855)	7.471 (1.658)
				95% CI	(-3.319, 4.169)	(4.126, 10.816)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.046 (2.498)
				95% CI		(2.006, 12.087)
				p-value		0.0073
	Yes	Baseline	Actual	n	25	23
				Mean (SD)	44.018 (9.673)	43.009 (7.222)
				SEM	1.935	1.506
				Median	47.000	41.260
				Q1, Q3	41.260, 52.740	41.260, 47.000

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	18.32, 58.47	29.79, 58.47
		Month 6	Actual	n	26	22
				Mean (SD)	43.911 (10.791)	42.306 (11.284)
				SEM	2.116	2.406
				Median	44.130	44.130
				Q1, Q3	35.530, 52.740	41.260, 47.000
				Min, Max	18.32, 58.47	18.32, 58.47
			Change from Baseline	n	25	22
				Mean (SD)	0.458 (8.906)	-0.521 (8.656)
				SEM	1.781	1.845
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-5.740, 5.730	-5.740, 5.730
				Min, Max	-22.95, 17.20	-22.94, 17.21
				LS Mean (SEM)	0.607 (1.746)	-1.068 (1.849)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Mental Health (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.914, 4.127)	(-4.793, 2.657)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.675 (2.545)
				95% CI		(-6.804, 3.454)
				p-value		0.5139

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität – Emotionale Rollenfunktion* (Einzelkomponente der MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	36.736 (10.642)	41.396 (12.352)
				SEM	2.128	2.634
				Median	35.490	40.690
				Q1, Q3	30.290, 45.890	35.490, 56.280
				Min, Max	19.89, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	41.519 (12.068)	42.342 (11.720)
				SEM	2.414	2.499
				Median	35.490	43.290
				Q1, Q3	35.490, 51.080	35.490, 56.280
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
			Change from Baseline	n	25	22
				Mean (SD)	4.782 (8.610)	0.945 (10.225)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.722	2.180
				Median	5.200	0.000
				Q1, Q3	0.000, 10.400	-5.190, 10.390
				Min, Max	-10.40, 20.79	-20.79, 15.60
				LS Mean (SEM)	4.077 (1.780)	1.747 (1.900)
				95% CI	(0.491, 7.663)	(-2.080, 5.573)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-2.330 (2.624)
				95% CI		(-7.614, 2.954)
				p-value		0.3792
	>=38	Baseline	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	36.480 (13.910)	35.090 (11.570)
				SEM	3.035	2.269
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	25.090, 45.890	30.290, 40.690

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Baseline	Actual	Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	37.470 (11.679)	41.887 (10.113)
				SEM	2.549	1.983
				Median	35.490	40.690
				Q1, Q3	35.490, 45.890	35.490, 51.080
				Min, Max	14.70, 56.28	19.89, 56.28
			Change from Baseline	n	21	26
				Mean (SD)	0.990 (9.811)	6.797 (12.965)
				SEM	2.141	2.543
				Median	0.000	7.795
				Q1, Q3	0.000, 5.200	0.000, 15.600
				Min, Max	-20.80, 20.80	-15.59, 31.19
				LS Mean (SEM)	1.361 (2.049)	6.381 (1.842)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.767, 5.489)	(2.669, 10.092)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.020 (2.757)
				95% CI		(-0.536, 10.575)
				p-value		0.0754

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	35.870 (11.989)	38.391 (12.180)
				SEM	1.872	1.857
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	25.090, 45.890	30.290, 45.890
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	39.293 (11.968)	41.776 (10.734)
				SEM	1.869	1.637
				Median	35.490	40.690
				Q1, Q3	35.490, 51.080	35.490, 51.080
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
			Change from Baseline	n	41	43
				Mean (SD)	3.423 (9.767)	3.385 (12.157)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.525	1.854
				Median	5.190	0.000
				Q1, Q3	0.000, 10.390	-5.200, 10.400
				Min, Max	-20.80, 20.80	-20.79, 31.19
				LS Mean (SEM)	2.768 (1.485)	3.942 (1.449)
				95% CI	(-0.187, 5.723)	(1.058, 6.825)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.173 (2.081)
				95% CI		(-2.966, 5.313)
				p-value		0.5743
	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	42.766 (12.518)	34.450 (13.453)
				SEM	5.598	6.016
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	35.490, 56.280	30.290, 40.690

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	Min, Max	30.29, 56.28	14.70, 51.08
		Month 6	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	42.766 (12.518)	44.846 (11.854)
				SEM	5.598	5.301
				Median	35.490	45.890
				Q1, Q3	35.490, 56.280	45.890, 51.080
				Min, Max	30.29, 56.28	25.09, 56.28
			Change from Baseline	n	5	5
				Mean (SD)	0.000 (0.000)	10.396 (9.722)
				SEM	0.000	4.348
				Median	0.000	10.390
				Q1, Q3	0.000, 0.000	10.390, 15.600
				Min, Max	0.00, 0.00	-5.19, 20.79
				LS Mean (SEM)	1.420 (3.100)	8.976 (3.100)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-5.814, 8.655)	(1.741, 16.210)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.555 (4.459)
				95% CI		(-2.799, 17.909)
				p-value		0.1301

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	35.947 (13.136)	38.155 (12.212)
				SEM	2.253	1.956
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	25.090, 45.890	30.290, 45.890
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	34	39
				Mean (SD)	39.617 (11.067)	42.021 (11.041)
				SEM	1.898	1.768
				Median	35.490	40.690
				Q1, Q3	35.490, 45.890	35.490, 51.080
				Min, Max	19.89, 56.28	14.70, 56.28
			Change from Baseline	n	34	39
				Mean (SD)	3.670 (7.841)	3.865 (10.845)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.345	1.737
				Median	5.195	0.000
				Q1, Q3	0.000, 10.390	-5.190, 10.400
				Min, Max	-20.80, 20.80	-15.60, 25.99
				LS Mean (SEM)	3.184 (1.399)	4.289 (1.306)
				95% CI	(0.394, 5.974)	(1.685, 6.893)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.105 (1.917)
				95% CI		(-2.718, 4.929)
				p-value		0.5661
	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	38.523 (8.716)	37.222 (12.995)
				SEM	2.516	4.332
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	32.890, 45.890	30.290, 45.890

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	Min, Max	25.09, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	39.821 (14.673)	42.420 (10.065)
				SEM	4.236	3.355
				Median	40.690	35.490
				Q1, Q3	32.890, 51.080	35.490, 51.080
				Min, Max	14.70, 56.28	30.29, 56.28
			Change from Baseline	n	12	9
				Mean (SD)	1.298 (12.755)	5.198 (17.042)
				SEM	3.682	5.681
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-7.795, 10.390	-5.190, 15.590
				Min, Max	-20.79, 20.79	-20.79, 31.19
				LS Mean (SEM)	1.476 (3.671)	4.426 (4.243)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-6.213, 9.165)	(-4.460, 13.312)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.950 (5.612)
				95% CI		(-8.804, 14.704)
				p-value		0.6053

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	39.532 (13.759)	40.362 (14.008)
				SEM	3.243	3.502
				Median	43.290	40.690
				Q1, Q3	30.290, 51.080	30.290, 56.280
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	42.131 (12.584)	42.313 (11.962)
				SEM	2.966	2.990
				Median	45.890	45.890
				Q1, Q3	35.490, 56.280	35.490, 51.085
				Min, Max	19.89, 56.28	14.70, 56.28
			Change from Baseline	n	18	16
				Mean (SD)	2.599 (8.024)	1.951 (13.670)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.891	3.417
				Median	5.195	0.000
				Q1, Q3	-5.200, 5.200	-10.390, 12.995
				Min, Max	-10.40, 20.80	-15.60, 31.19
				LS Mean (SEM)	2.351 (2.229)	2.039 (2.363)
				95% CI	(-2.192, 6.895)	(-2.778, 6.857)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.312 (3.249)
				95% CI		(-6.935, 6.311)
				p-value		0.9241
	Other	Baseline	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	34.746 (10.749)	36.790 (11.281)
				SEM	2.031	1.994
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	25.090, 35.490	32.890, 45.890

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	38.088 (11.449)	41.987 (10.312)
				SEM	2.164	1.823
				Median	35.490	38.090
				Q1, Q3	35.490, 48.485	35.490, 51.080
				Min, Max	14.70, 56.28	19.89, 56.28
			Change from Baseline	n	28	32
				Mean (SD)	3.342 (10.125)	5.197 (11.203)
				SEM	1.913	1.980
				Median	0.000	5.195
				Q1, Q3	0.000, 10.400	0.000, 12.995
				Min, Max	-20.80, 20.79	-20.79, 25.99
				LS Mean (SEM)	2.777 (1.770)	5.691 (1.655)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-0.767, 6.321)	(2.377, 9.006)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.915 (2.428)
				95% CI		(-1.948, 7.777)
				p-value		0.2350

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	33.026 (11.145)	35.264 (11.354)
				SEM	2.557	2.367
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	25.090, 35.490	30.290, 45.890
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	35.216 (9.407)	42.043 (10.770)
				SEM	2.158	2.246
				Median	35.490	40.690
				Q1, Q3	30.290, 35.490	35.490, 51.080
				Min, Max	14.70, 56.28	19.89, 56.28
			Change from Baseline	n	19	23
				Mean (SD)	2.189 (8.546)	6.779 (10.088)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.961	2.104
				Median	0.000	5.200
				Q1, Q3	0.000, 10.390	0.000, 15.590
				Min, Max	-20.80, 15.60	-10.40, 25.99
				LS Mean (SEM)	1.609 (1.866)	7.259 (1.695)
				95% CI	(-2.166, 5.383)	(3.830, 10.688)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.650 (2.527)
				95% CI		(0.538, 10.762)
				p-value		0.0312
	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	39.147 (12.302)	40.479 (12.686)
				SEM	2.368	2.537
				Median	35.490	40.690
				Q1, Q3	30.290, 51.080	30.290, 56.280

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	Actual	Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	42.805 (12.672)	42.144 (10.977)
				SEM	2.439	2.195
				Median	45.890	40.690
				Q1, Q3	35.490, 56.280	35.490, 51.080
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
			Change from Baseline	n	27	25
				Mean (SD)	3.657 (9.864)	1.664 (13.313)
				SEM	1.898	2.663
				Median	5.190	0.000
				Q1, Q3	0.000, 10.390	-10.390, 10.400
				Min, Max	-20.79, 20.80	-20.79, 31.19
				LS Mean (SEM)	3.301 (1.936)	1.914 (2.011)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-0.590, 7.191)	(-2.127, 5.955)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.386 (2.793)
				95% CI		(-6.998, 4.226)
				p-value		0.6219

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	35.689 (11.148)	39.203 (10.285)
				SEM	2.186	1.944
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	25.090, 45.890	35.490, 45.890
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	26	28
				Mean (SD)	39.488 (12.926)	45.144 (9.460)
				SEM	2.535	1.788
				Median	35.490	45.890
				Q1, Q3	35.490, 51.080	35.490, 56.280
				Min, Max	14.70, 56.28	25.09, 56.28
			Change from Baseline	n	26	28
				Mean (SD)	3.799 (8.889)	5.941 (11.203)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.743	2.117
				Median	2.595	2.600
				Q1, Q3	0.000, 10.390	0.000, 12.995
				Min, Max	-20.79, 20.79	-10.40, 31.19
				LS Mean (SEM)	3.035 (1.833)	6.562 (1.764)
				95% CI	(-0.644, 6.714)	(3.023, 10.101)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.527 (2.557)
				95% CI		(-1.604, 8.659)
				p-value		0.1737
	>=25	Baseline	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	37.829 (13.436)	36.270 (14.632)
				SEM	3.004	3.272
				Median	35.490	40.690
				Q1, Q3	30.290, 48.485	22.490, 45.890

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	Actual	Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	39.908 (10.835)	37.829 (11.247)
				SEM	2.423	2.515
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	35.490, 48.485	35.490, 43.290
				Min, Max	19.89, 56.28	14.70, 56.28
			Change from Baseline	n	20	20
				Mean (SD)	2.079 (9.893)	1.559 (12.964)
				SEM	2.212	2.899
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-2.600, 7.795	-10.395, 12.995
				Min, Max	-20.80, 20.80	-20.79, 20.79
				LS Mean (SEM)	2.508 (2.001)	1.130 (2.001)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.546, 6.561)	(-2.923, 5.184)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-1.377 (2.832)
				95% CI		(-7.114, 4.360)
				p-value		0.6295

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	37.346 (12.592)	37.346 (14.580)
				SEM	2.380	2.755
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	27.690, 45.890	25.090, 51.080
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	28	28
				Mean (SD)	39.945 (13.400)	39.945 (10.748)
				SEM	2.532	2.031
				Median	35.490	38.090
				Q1, Q3	32.890, 53.680	35.490, 45.890
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
			Change from Baseline	n	28	28
				Mean (SD)	2.599 (10.152)	2.600 (9.749)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.919	1.842
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 10.390	-2.595, 10.395
				Min, Max	-20.80, 20.79	-20.79, 20.79
				LS Mean (SEM)	2.599 (1.638)	2.600 (1.638)
				95% CI	(-0.686, 5.884)	(-0.685, 5.884)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.001 (2.316)
				95% CI		(-4.644, 4.646)
				p-value		0.9998
	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	35.489 (11.555)	38.869 (8.137)
				SEM	2.724	1.819
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	25.090, 40.690	35.490, 43.290

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	14.70, 56.28	25.09, 56.28
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	39.243 (9.569)	45.106 (10.296)
				SEM	2.255	2.302
				Median	35.490	45.890
				Q1, Q3	35.490, 45.890	35.490, 56.280
				Min, Max	19.89, 56.28	25.09, 56.28
			Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	3.754 (7.937)	6.237 (14.664)
				SEM	1.871	3.279
				Median	2.595	7.795
				Q1, Q3	0.000, 5.200	-7.795, 18.190
				Min, Max	-10.40, 20.80	-15.60, 31.19
				LS Mean (SEM)	2.457 (2.304)	7.199 (2.179)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.218, 7.131)	(2.777, 11.621)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.742 (3.190)
				95% CI		(-1.730, 11.215)
				p-value		0.1459

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	39.440 (11.937)	38.088 (11.874)
				SEM	2.387	2.424
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	35.490, 45.890	30.290, 45.890
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	42.143 (10.771)	42.638 (10.818)
				SEM	2.154	2.208
				Median	45.890	43.290
				Q1, Q3	35.490, 51.080	35.490, 53.680
				Min, Max	19.89, 56.28	14.70, 56.28
			Change from Baseline	n	25	24
				Mean (SD)	2.703 (9.266)	4.549 (11.604)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.853	2.369
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 10.390	-2.595, 15.590
				Min, Max	-20.80, 20.80	-10.40, 31.19
				LS Mean (SEM)	2.951 (1.781)	4.153 (1.819)
				95% CI	(-0.634, 6.537)	(0.491, 7.815)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.202 (2.548)
				95% CI		(-3.927, 6.331)
				p-value		0.6394
	High	Baseline	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	33.261 (11.689)	37.872 (12.822)
				SEM	2.551	2.617
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	25.090, 35.490	32.890, 45.890

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	Actual	Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	36.727 (12.828)	41.554 (10.911)
				SEM	2.799	2.227
				Median	35.490	40.690
				Q1, Q3	30.290, 40.690	35.490, 51.080
				Min, Max	14.70, 56.28	19.89, 56.28
			Change from Baseline	n	21	24
				Mean (SD)	3.466 (9.490)	3.681 (12.683)
				SEM	2.071	2.589
				Median	5.200	5.200
				Q1, Q3	0.000, 10.390	-7.790, 10.400
				Min, Max	-20.79, 20.79	-20.79, 25.99
				LS Mean (SEM)	2.274 (2.173)	4.724 (2.031)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.110, 6.657)	(0.628, 8.821)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.451 (2.995)
				95% CI		(-3.589, 8.491)
				p-value		0.4177

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	35.647 (10.677)	37.019 (12.894)
				SEM	1.859	2.211
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	30.290, 45.890	30.290, 45.890
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	39.270 (11.858)	41.146 (10.025)
				SEM	2.064	1.719
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	35.490, 51.080	35.490, 45.890
				Min, Max	14.70, 56.28	19.89, 56.28
			Change from Baseline	n	33	34
				Mean (SD)	3.623 (8.860)	4.128 (11.357)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.542	1.948
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	0.000, 10.390	0.000, 10.400
				Min, Max	-20.79, 20.79	-20.79, 31.19
				LS Mean (SEM)	3.254 (1.535)	4.408 (1.512)
				95% CI	(0.187, 6.320)	(1.387, 7.428)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		1.154 (2.156)
				95% CI		(-3.153, 5.462)
				p-value		0.5943
	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	39.088 (15.358)	40.316 (10.489)
				SEM	4.260	2.803
				Median	40.690	38.090
				Q1, Q3	25.090, 51.080	35.490, 45.890

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	14.70, 56.28	19.89, 56.28
		Month 6	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	40.687 (12.555)	44.401 (12.473)
				SEM	3.482	3.333
				Median	40.690	45.890
				Q1, Q3	35.490, 51.080	40.690, 56.280
				Min, Max	19.89, 56.28	14.70, 56.28
			Change from Baseline	n	13	14
				Mean (SD)	1.599 (10.481)	4.084 (14.003)
				SEM	2.907	3.743
				Median	5.190	5.195
				Q1, Q3	-5.200, 5.200	-10.390, 15.590
				Min, Max	-20.80, 20.80	-15.60, 25.99
				LS Mean (SEM)	1.293 (3.009)	4.369 (2.899)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-4.915, 7.501)	(-1.613, 10.351)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.076 (4.181)
				95% CI		(-5.550, 11.703)
				p-value		0.4690

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	34.189 (10.517)	36.946 (11.381)
				SEM	2.352	2.276
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	25.090, 35.490	30.290, 40.690
				Min, Max	19.89, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	38.088 (11.250)	43.391 (9.967)
				SEM	2.515	1.993
				Median	35.490	45.890
				Q1, Q3	35.490, 45.885	35.490, 51.080
				Min, Max	14.70, 56.28	25.09, 56.28
			Change from Baseline	n	20	25
				Mean (SD)	3.899 (8.579)	6.445 (11.156)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.918	2.231
				Median	0.000	5.200
				Q1, Q3	0.000, 10.400	0.000, 15.590
				Min, Max	-10.40, 20.79	-10.40, 31.19
				LS Mean (SEM)	3.166 (1.976)	6.936 (1.765)
				95% CI	(-0.820, 7.152)	(3.377, 10.496)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.770 (2.657)
				95% CI		(-1.589, 9.129)
				p-value		0.1632
	Yes	Baseline	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	38.488 (13.081)	39.105 (13.246)
				SEM	2.565	2.762
				Median	35.490	35.490
				Q1, Q3	30.290, 51.080	30.290, 51.080

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
		Month 6	Actual	n	26	23
				Mean (SD)	40.887 (12.517)	40.688 (11.623)
				SEM	2.455	2.424
				Median	43.290	40.690
				Q1, Q3	35.490, 51.080	35.490, 51.080
				Min, Max	14.70, 56.28	14.70, 56.28
			Change from Baseline	n	26	23
				Mean (SD)	2.399 (9.888)	1.583 (12.677)
				SEM	1.939	2.643
				Median	2.595	0.000
				Q1, Q3	0.000, 10.390	-10.390, 10.400
				Min, Max	-20.80, 20.80	-20.79, 25.99
				LS Mean (SEM)	2.266 (1.912)	1.733 (2.033)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Role Emotional (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-1.583, 6.115)	(-2.360, 5.825)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		-0.533 (2.792)
				95% CI		(-6.152, 5.086)
				p-value		0.8494

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der mentalen Funktionalität – Soziale Funktionalität* (Einzelkomponente der MCS des SF-12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Baseline	Actual	n	25	22
				Mean (SD)	40.536 (10.487)	41.942 (9.661)
				SEM	2.097	2.060
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	25	21
				Mean (SD)	39.824 (10.562)	43.771 (9.992)
				SEM	2.112	2.180
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
			Change from Baseline	n	25	21
				Mean (SD)	-0.712 (9.230)	1.271 (10.997)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.846	2.400
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-8.900, 0.000	-8.890, 8.900
				Min, Max	-17.79, 17.79	-17.79, 26.68
				LS Mean (SEM)	-1.085 (1.786)	1.672 (1.940)
				95% CI	(-4.686, 2.515)	(-2.237, 5.580)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		2.757 (2.641)
				95% CI		(-2.564, 8.078)
				p-value		0.3021
	>=38	Baseline	Actual	n	20	26
				Mean (SD)	39.557 (10.193)	32.955 (8.991)
				SEM	2.279	1.763
				Median	39.110	30.220
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 39.110

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Baseline	Actual	Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 48.01
		Month 6	Actual	n	21	26
				Mean (SD)	37.841 (9.021)	42.533 (8.743)
				SEM	1.969	1.715
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 39.110	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	30.22, 56.90
			Change from Baseline	n	20	26
				Mean (SD)	-1.334 (6.628)	9.579 (10.944)
				SEM	1.482	2.146
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	-4.445, 0.000	0.000, 17.790
				Min, Max	-17.79, 8.90	-8.89, 35.58
				LS Mean (SEM)	0.622 (1.795)	8.016 (1.567)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.994, 4.238)	(4.857, 11.174)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.393 (2.436)
				95% CI		(2.487, 12.300)
				p-value		0.0040

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Baseline	Actual	n	40	43
				Mean (SD)	39.335 (10.367)	37.250 (10.190)
				SEM	1.639	1.554
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 39.110
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	41	43
				Mean (SD)	38.461 (9.823)	42.836 (9.355)
				SEM	1.534	1.427
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
			Change from Baseline	n	40	43
				Mean (SD)	-0.668 (7.902)	5.585 (11.649)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.249	1.777
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	-8.890, 0.000	0.000, 8.900
				Min, Max	-17.79, 17.79	-17.79, 35.58
				LS Mean (SEM)	-0.132 (1.329)	5.038 (1.283)
				95% CI	(-2.777, 2.513)	(2.486, 7.590)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.170 (1.851)
				95% CI		(1.487, 8.853)
				p-value		0.0065
	Male	Baseline	Actual	n	5	5
				Mean (SD)	46.228 (7.443)	35.556 (11.935)
				SEM	3.328	5.338
				Median	48.010	30.220
				Q1, Q3	39.110, 48.010	30.220, 48.010

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Baseline	Actual	Min, Max	39.11, 56.90	21.32, 48.01
		Month 6	Actual	n	5	4
				Mean (SD)	42.670 (10.141)	45.783 (8.517)
				SEM	4.535	4.258
				Median	39.110	43.560
				Q1, Q3	39.110, 48.010	39.110, 52.455
				Min, Max	30.22, 56.90	39.11, 56.90
			Change from Baseline	n	5	4
				Mean (SD)	-3.558 (10.140)	8.893 (12.582)
				SEM	4.535	6.291
				Median	0.000	13.340
				Q1, Q3	-8.890, 0.000	-0.005, 17.790
				Min, Max	-17.79, 8.89	-8.90, 17.79
				LS Mean (SEM)	0.303 (4.526)	3.336 (5.115)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-10.910, 11.516)	(-9.109, 15.781)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.033 (7.110)
				95% CI		(-14.268, 20.334)
				p-value		0.6842

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Baseline	Actual	n	33	39
				Mean (SD)	38.304 (10.278)	36.147 (9.644)
				SEM	1.789	1.544
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 39.110
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	34	38
				Mean (SD)	37.804 (8.795)	42.155 (9.312)
				SEM	1.508	1.511
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 39.110	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
			Change from Baseline	n	33	38
				Mean (SD)	-0.270 (7.857)	5.852 (10.800)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.368	1.752
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 17.790
				Min, Max	-17.79, 17.79	-17.79, 26.69
				LS Mean (SEM)	0.361 (1.382)	5.227 (1.283)
				95% CI	(-2.395, 3.118)	(2.668, 7.786)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.866 (1.889)
				95% CI		(1.096, 8.635)
				p-value		0.0122
	Non-white	Baseline	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	45.043 (8.759)	41.089 (12.403)
				SEM	2.528	4.134
				Median	48.010	39.110
				Q1, Q3	39.110, 48.010	30.220, 48.010

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Baseline	Actual	Min, Max	30.22, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	12	9
				Mean (SD)	42.078 (12.193)	47.018 (8.254)
				SEM	3.520	2.751
				Median	48.010	48.010
				Q1, Q3	34.665, 48.010	39.110, 56.900
				Min, Max	21.32, 56.90	39.11, 56.90
			Change from Baseline	n	12	9
				Mean (SD)	-2.966 (8.761)	5.929 (15.407)
				SEM	2.529	5.136
				Median	-4.445	8.890
				Q1, Q3	-8.900, 4.445	0.000, 8.900
				Min, Max	-17.79, 8.90	-17.79, 35.58
				LS Mean (SEM)	-2.584 (3.127)	5.212 (3.625)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	Non-white	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-9.183, 4.016)	(-2.435, 12.859)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		7.796 (4.807)
				95% CI		(-2.339, 17.930)
				p-value		0.1231

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Baseline	Actual	n	18	16
				Mean (SD)	40.101 (11.371)	38.000 (10.711)
				SEM	2.680	2.678
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 43.560
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	18	15
				Mean (SD)	38.123 (10.953)	42.670 (11.548)
				SEM	2.582	2.982
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 56.900
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
			Change from Baseline	n	18	15
				Mean (SD)	-1.977 (9.913)	4.151 (12.962)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	Month 6	Change from Baseline	SEM	2.337	3.347
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-8.900, 0.000	-8.890, 8.900
				Min, Max	-17.79, 17.79	-17.79, 26.69
				LS Mean (SEM)	-1.633 (2.345)	3.438 (2.551)
				95% CI	(-6.418, 3.152)	(-1.761, 8.638)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.071 (3.470)
				95% CI		(-2.004, 12.146)
				p-value		0.1539
	Other	Baseline	Actual	n	27	32
				Mean (SD)	40.101 (9.660)	36.611 (10.163)
				SEM	1.859	1.797
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 43.560

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Baseline	Actual	Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	28	32
				Mean (SD)	39.430 (9.213)	43.282 (8.141)
				SEM	1.741	1.439
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	30.22, 56.90
			Change from Baseline	n	27	32
				Mean (SD)	-0.330 (6.748)	6.671 (11.068)
				SEM	1.299	1.957
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 17.790
				Min, Max	-17.79, 8.90	-17.79, 35.58
				LS Mean (SEM)	0.742 (1.459)	5.766 (1.339)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-2.180, 3.664)	(3.085, 8.447)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.024 (1.992)
				95% CI		(1.036, 9.013)
				p-value		0.0145

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Baseline	Actual	n	18	23
				Mean (SD)	38.124 (8.007)	35.245 (8.825)
				SEM	1.887	1.840
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 39.110	30.220, 39.110
				Min, Max	30.22, 56.90	21.32, 48.01
		Month 6	Actual	n	19	23
				Mean (SD)	37.239 (7.003)	41.433 (7.688)
				SEM	1.607	1.603
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 39.110	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 48.01	30.22, 56.90
			Change from Baseline	n	18	23
				Mean (SD)	-0.495 (6.451)	6.188 (9.830)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.520	2.050
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 17.790
				Min, Max	-17.79, 8.89	-8.90, 17.79
				LS Mean (SEM)	0.545 (1.604)	5.374 (1.417)
				95% CI	(-2.701, 3.792)	(2.507, 8.241)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.829 (2.154)
				95% CI		(0.469, 9.189)
				p-value		0.0309
	Other	Baseline	Actual	n	27	25
				Mean (SD)	41.419 (11.464)	38.756 (11.333)
				SEM	2.206	2.267
				Median	48.010	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 48.010

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Baseline	Actual	Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	27	24
				Mean (SD)	40.100 (11.395)	44.671 (10.430)
				SEM	2.193	2.129
				Median	39.110	48.010
				Q1, Q3	30.220, 48.010	39.110, 56.900
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
			Change from Baseline	n	27	24
				Mean (SD)	-1.318 (9.134)	5.559 (13.325)
				SEM	1.758	2.720
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	-8.900, 0.000	0.000, 8.900
				Min, Max	-17.79, 17.79	-17.79, 35.58
				LS Mean (SEM)	-0.795 (1.851)	4.858 (1.959)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-4.514, 2.925)	(0.921, 8.794)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.652 (2.700)
				95% CI		(0.227, 11.078)
				p-value		0.0415

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Baseline	Actual	n	25	28
				Mean (SD)	39.824 (10.562)	37.842 (8.965)
				SEM	2.112	1.694
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	26	27
				Mean (SD)	38.428 (10.350)	45.042 (8.894)
				SEM	2.030	1.712
				Median	39.110	48.010
				Q1, Q3	30.220, 48.010	39.110, 56.900
				Min, Max	21.32, 56.90	30.22, 56.90
			Change from Baseline	n	25	27
				Mean (SD)	-1.068 (9.372)	6.917 (11.394)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.874	2.193
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	-8.900, 0.000	0.000, 17.790
				Min, Max	-17.79, 17.79	-8.90, 35.58
				LS Mean (SEM)	-0.560 (1.771)	6.272 (1.699)
				95% CI	(-4.118, 2.998)	(2.860, 9.684)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		6.832 (2.458)
				95% CI		(1.893, 11.770)
				p-value		0.0077
	>=25	Baseline	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	40.447 (10.111)	35.998 (11.995)
				SEM	2.261	2.682
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	34.665, 48.010	25.770, 39.110

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Baseline	Actual	Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	20	20
				Mean (SD)	39.557 (9.341)	40.447 (9.251)
				SEM	2.089	2.069
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	34.665, 48.010	34.665, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
			Change from Baseline	n	20	20
				Mean (SD)	-0.890 (6.389)	4.449 (12.073)
				SEM	1.429	2.700
				Median	0.000	4.445
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 13.345
				Min, Max	-17.79, 8.90	-17.79, 26.69
				LS Mean (SEM)	0.243 (1.744)	3.316 (1.744)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.288, 3.774)	(-0.215, 6.847)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		3.073 (2.483)
				95% CI		(-1.952, 8.099)
				p-value		0.2234

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Baseline	Actual	n	27	28
				Mean (SD)	41.090 (10.847)	36.889 (11.259)
				SEM	2.088	2.128
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	28	27
				Mean (SD)	39.112 (11.355)	42.406 (9.279)
				SEM	2.146	1.786
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
			Change from Baseline	n	27	27
				Mean (SD)	-1.648 (8.559)	5.270 (10.826)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.647	2.084
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	-8.900, 0.000	0.000, 8.900
				Min, Max	-17.79, 17.79	-17.79, 26.69
				LS Mean (SEM)	-0.689 (1.643)	4.183 (1.632)
				95% CI	(-3.987, 2.609)	(0.910, 7.457)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.872 (2.334)
				95% CI		(0.190, 9.555)
				p-value		0.0417
	Yes	Baseline	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	38.618 (9.390)	37.333 (8.941)
				SEM	2.213	1.999
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 39.110

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	18	20
				Mean (SD)	38.618 (7.138)	44.005 (9.340)
				SEM	1.682	2.088
				Median	39.110	48.010
				Q1, Q3	39.110, 39.110	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 48.01	30.22, 56.90
			Change from Baseline	n	18	20
				Mean (SD)	0.000 (7.474)	6.672 (12.865)
				SEM	1.762	2.877
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	0.000, 8.890	0.000, 17.790
				Min, Max	-17.79, 8.90	-17.79, 35.58
				LS Mean (SEM)	0.384 (1.930)	6.195 (1.832)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.532, 4.301)	(2.477, 9.912)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.810 (2.663)
				95% CI		(0.406, 11.214)
				p-value		0.0358

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Baseline	Actual	n	25	24
				Mean (SD)	41.958 (10.809)	37.259 (9.450)
				SEM	2.162	1.929
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	39.110, 48.010	30.220, 43.560
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	25	23
				Mean (SD)	41.247 (9.704)	43.367 (9.621)
				SEM	1.941	2.006
				Median	39.110	48.010
				Q1, Q3	39.110, 48.010	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
			Change from Baseline	n	25	23
				Mean (SD)	-0.712 (8.087)	5.801 (9.893)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.617	2.063
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	-8.890, 0.000	0.000, 8.900
				Min, Max	-17.79, 17.79	-8.90, 26.69
				LS Mean (SEM)	0.194 (1.582)	4.696 (1.647)
				95% CI	(-2.991, 3.379)	(1.382, 8.010)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.502 (2.305)
				95% CI		(-0.136, 9.140)
				p-value		0.0568
	High	Baseline	Actual	n	20	24
				Mean (SD)	37.779 (9.251)	36.888 (11.205)
				SEM	2.069	2.287
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 43.560

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Baseline	Actual	Min, Max	21.32, 48.01	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	21	24
				Mean (SD)	36.147 (9.469)	42.818 (9.054)
				SEM	2.066	1.848
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 39.110	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	30.22, 56.90
			Change from Baseline	n	20	24
				Mean (SD)	-1.335 (8.302)	5.930 (13.288)
				SEM	1.856	2.712
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	-8.900, 4.445	0.000, 17.790
				Min, Max	-17.79, 8.90	-17.79, 35.58
				LS Mean (SEM)	-1.009 (1.974)	5.657 (1.802)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	High	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-4.994, 2.976)	(2.020, 9.295)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		6.666 (2.673)
				95% CI		(1.269, 12.063)
				p-value		0.0167

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Baseline	Actual	n	32	34
				Mean (SD)	41.337 (9.585)	38.327 (11.245)
				SEM	1.694	1.928
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	33	34
				Mean (SD)	39.921 (10.035)	43.821 (8.262)
				SEM	1.747	1.417
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	39.110, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	30.22, 56.90
			Change from Baseline	n	32	34
				Mean (SD)	-1.113 (8.068)	5.494 (11.997)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.426	2.057
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	-8.895, 0.000	0.000, 8.900
				Min, Max	-17.79, 17.79	-17.79, 35.58
				LS Mean (SEM)	-0.301 (1.455)	4.652 (1.413)
				95% CI	(-3.209, 2.607)	(1.830, 7.474)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		4.953 (2.035)
				95% CI		(0.887, 9.019)
				p-value		0.0178
	Yes	Baseline	Actual	n	13	14
				Mean (SD)	37.059 (11.572)	34.030 (6.723)
				SEM	3.210	1.797
				Median	39.110	30.220
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 39.110

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 48.01
		Month 6	Actual	n	13	13
				Mean (SD)	36.375 (9.176)	41.165 (11.571)
				SEM	2.545	3.209
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 39.110	30.220, 48.010
				Min, Max	21.32, 48.01	21.32, 56.90
			Change from Baseline	n	13	13
				Mean (SD)	-0.684 (8.487)	6.842 (10.985)
				SEM	2.354	3.047
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	0.000, 0.000	0.000, 17.790
				Min, Max	-17.79, 17.79	-8.89, 26.68
				LS Mean (SEM)	-0.048 (2.545)	5.800 (2.520)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-5.312, 5.216)	(0.597, 11.003)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		5.848 (3.602)
				95% CI		(-1.594, 13.290)
				p-value		0.1178

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	No	Baseline	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	40.003 (9.954)	37.689 (11.098)
				SEM	2.226	2.220
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 48.010
				Min, Max	30.22, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	20	25
				Mean (SD)	38.667 (9.776)	46.584 (8.775)
				SEM	2.186	1.755
				Median	39.110	48.010
				Q1, Q3	30.220, 43.560	39.110, 56.900
				Min, Max	21.32, 56.90	30.22, 56.90
			Change from Baseline	n	20	25
				Mean (SD)	-1.335 (7.229)	8.895 (11.192)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	No	Month 6	Change from Baseline	SEM	1.617	2.238
				Median	0.000	8.890
				Q1, Q3	-8.895, 0.000	0.000, 17.790
				Min, Max	-17.79, 8.90	-17.79, 35.58
				LS Mean (SEM)	-0.768 (1.768)	8.359 (1.582)
				95% CI	(-4.335, 2.799)	(5.168, 11.550)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		9.128 (2.377)
				95% CI		(4.331, 13.924)
				p-value		0.0004
	Yes	Baseline	Actual	n	25	23
				Mean (SD)	40.180 (10.687)	36.405 (9.457)
				SEM	2.137	1.972
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	39.110, 48.010	30.220, 39.110

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Baseline	Actual	Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
		Month 6	Actual	n	26	22
				Mean (SD)	39.112 (10.064)	39.112 (8.235)
				SEM	1.974	1.756
				Median	39.110	39.110
				Q1, Q3	30.220, 48.010	30.220, 48.010
				Min, Max	21.32, 56.90	21.32, 56.90
			Change from Baseline	n	25	22
				Mean (SD)	-0.712 (8.866)	2.426 (11.378)
				SEM	1.773	2.426
				Median	0.000	0.000
				Q1, Q3	-8.890, 0.000	-8.890, 8.890
				Min, Max	-17.79, 17.79	-17.79, 26.69
				LS Mean (SEM)	0.323 (1.672)	1.152 (1.774)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Subgroup of Change from Baseline in Social Functioning (MCS) of SF-12 at Month 6, MMRM
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Actual/Change	Statistic [1]	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks (yes vs. no)	Yes	Month 6	Change from Baseline	95% CI	(-3.047, 3.692)	(-2.420, 4.724)
				Difference in LS Mean (SEM) (Givosiran - Placebo)		0.830 (2.455)
				95% CI		(-4.114, 5.773)
				p-value		0.7370

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; SEM=Standard error of mean; PCS=Physical Component Summary; SF-12=the 12-item Short-Form Health Survey
[1] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing Givosiran 2.5 mg/kg versus Placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect.
Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Kenward Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference > 0 represents a favorable outcome for Givosiran 2.5 mg/kg.

Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung des globalen Zustandes aus Patientenperspektive* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of PGIC Score - Clear Improvement vs Rest - at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	>=38	Month 6	Improved	n/N (%)	2/21 (9.5)	13/26 (50.0)
			No Improved	n/N (%)	19/21 (90.5)	13/26 (50.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]			5.250 (1.330, 20.726), 0.0034
			OR [95%-CI], p-value [2]			9.500 (1.829, 49.338), 0.0043
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]			40.476 (15.083, 65.869), 0.0024
	<38	Month 6	Improved	n/N (%)	5/25 (20.0)	9/22 (40.9)
			No Improved	n/N (%)	20/25 (80.0)	13/22 (59.1)
			RR [95%-CI], p-value [1]			2.045 (0.806, 5.190), 0.1218
			OR [95%-CI], p-value [2]			2.769 (0.757, 10.133), 0.2006
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]			20.909 (-5.883, 47.701), 0.1230

n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PGIC=Patient global impression of change.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.
Clear improvement (very much/much) vs. rest

Subgroup of Summary of PGIC Score – Clear Improvement vs Rest – at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Male	Month 6	Improved	n/N (%)	0/5 (0.0)	1/5 (20.0)
			No Improved	n/N (%)	5/5 (100.0)	4/5 (80.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
			OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]			20.000 (-26.120, 66.120), 0.3466
	Female	Month 6	Improved	n/N (%)	7/41 (17.1)	21/43 (48.8)
			No Improved	n/N (%)	34/41 (82.9)	22/43 (51.2)
			RR [95%-CI], p-value [1]			2.860 (1.364, 6.000), 0.0022
			OR [95%-CI], p-value [2]			4.636 (1.689, 12.725), 0.0026
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]			31.764 (12.257, 51.271), 0.0017

n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PGIC=Patient global impression of change.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.
Clear improvement (very much/much) vs. rest

Subgroup of Summary of PGIC Score – Clear Improvement vs Rest – at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Race	White	Month 6	Improved	n/N (%)	6/34	(17.6)	18/39	(46.2)
			No Improved	n/N (%)	28/34	(82.4)	21/39	(53.8)
			RR [95%-CI], p-value [1]				2.615 (1.174, 5.829),	0.0102
			OR [95%-CI], p-value [2]				4.000 (1.354, 11.819),	0.0127
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]				28.507 (7.267, 49.746),	0.0092
	Non-white	Month 6	Improved	n/N (%)	1/12	(8.3)	4/9	(44.4)
			No Improved	n/N (%)	11/12	(91.7)	5/9	(55.6)
			RR [95%-CI], p-value [1]				5.333 (0.712, 39.951),	0.0606
			OR [95%-CI], p-value [2]				8.800 (0.772, 100.255),	0.1194
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]				36.111 (-1.402, 73.624),	0.0583

n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PGIC=Patient global impression of change.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.
Clear improvement (very much/much) vs. rest

Subgroup of Summary of PGIC Score – Clear Improvement vs Rest – at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region I	Other	Month 6	Improved	n/N (%)	2/28	(7.1)	16/32	(50.0)
			No Improved	n/N (%)	26/28	(92.9)	16/32	(50.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]				7.000 (1.762, 27.816),	0.0003
			OR [95%-CI], p-value [2]				13.000 (2.634, 64.161),	0.0005
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]				42.857 (21.503, 64.211),	0.0002
	North America	Month 6	Improved	n/N (%)	5/18	(27.8)	6/16	(37.5)
			No Improved	n/N (%)	13/18	(72.2)	10/16	(62.5)
			RR [95%-CI], p-value [1]				1.350 (0.508, 3.587),	0.5513
			OR [95%-CI], p-value [2]				1.560 (0.368, 6.618),	0.7166
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]				9.722 (-23.845, 43.290),	0.5594

n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PGIC=Patient global impression of change.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.
Clear improvement (very much/much) vs. rest

Subgroup of Summary of PGIC Score - Clear Improvement vs Rest - at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Other	Month 6	Improved	n/N (%)	6/27 (22.2)	11/25 (44.0)
			No Improved	n/N (%)	21/27 (77.8)	14/25 (56.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]			1.980 (0.861, 4.553), 0.0976
			OR [95%-CI], p-value [2]			2.750 (0.826, 9.156), 0.1401
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]			21.778 (-4.164, 47.719), 0.0980
	Europe	Month 6	Improved	n/N (%)	1/19 (5.3)	11/23 (47.8)
			No Improved	n/N (%)	18/19 (94.7)	12/23 (52.2)
			RR [95%-CI], p-value [1]			9.087 (1.287, 64.181), 0.0027
			OR [95%-CI], p-value [2]			16.500 (1.877, 145.022), 0.0047
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]			42.563 (16.945, 68.180), 0.0017

n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PGIC=Patient global impression of change.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.
Clear improvement (very much/much) vs. rest

Subgroup of Summary of PGIC Score - Clear Improvement vs Rest - at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Baseline BMI (kg/m^2)	>=25	Month 6	Improved	n/N (%)	2/20	(10.0)	9/20	(45.0)
			No Improved	n/N (%)	18/20	(90.0)	11/20	(55.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]				4.500 (1.108, 18.271),	0.0144
			OR [95%-CI], p-value [2]				7.364 (1.337, 40.548),	0.0310
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]				35.000 (8.019, 61.981),	0.0124
	<25	Month 6	Improved	n/N (%)	5/26	(19.2)	13/28	(46.4)
			No Improved	n/N (%)	21/26	(80.8)	15/28	(53.6)
			RR [95%-CI], p-value [1]				2.414 (0.999, 5.835),	0.0358
			OR [95%-CI], p-value [2]				3.640 (1.068, 12.402),	0.0456
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]				27.198 (2.059, 52.337),	0.0345

n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PGIC=Patient global impression of change.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.
Clear improvement (very much/much) vs. rest

Subgroup of Summary of PGIC Score - Clear Improvement vs Rest - at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	Yes	Month 6	Improved	n/N (%)	0/18 (0.0)	12/20 (60.0)
			No Improved	n/N (%)	18/18 (100.0)	8/20 (40.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
			OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]			60.000 (35.940, 84.060), 1.260E-05
	No	Month 6	Improved	n/N (%)	7/28 (25.0)	10/28 (35.7)
			No Improved	n/N (%)	21/28 (75.0)	18/28 (64.3)
			RR [95%-CI], p-value [1]			1.429 (0.635, 3.216), 0.3876
			OR [95%-CI], p-value [2]			1.667 (0.526, 5.279), 0.5619
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]			10.714 (-14.204, 35.633), 3.925E-01

n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PGIC=Patient global impression of change.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.
Clear improvement (very much/much) vs. rest

Subgroup of Summary of PGIC Score - Clear Improvement vs Rest - at Month 6, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Type of AHP	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Historical attack rates (low vs. high)	Low	AHP	Month 6	Improved	n/N (%)	6/25	(24.0)	9/24	(37.5)
				No Improved	n/N (%)	19/25	(76.0)	15/24	(62.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.563 (0.656, 3.722), 0.3104	
				OR [95%-CI], p-value [1]				1.900 (0.553, 6.533), 0.3635	
				RD (%) [95%-CI], p-value [2]				13.500 (-13.262, 40.262), 0.3154	
	High	AHP	Month 6	Improved	n/N (%)	1/21	(4.8)	13/24	(54.2)
				No Improved	n/N (%)	20/21	(95.2)	11/24	(45.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				11.375 (1.622, 79.777), 0.0004	
				OR [95%-CI], p-value [1]				23.636 (2.718, 205.555), 0.0004	
				RD (%) [95%-CI], p-value [2]				49.405 (25.247, 73.563), 0.0002	

AHP=Acute hepatic porphyria; AIP=Acute intermittent porphyria; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PGIC=Patient global impression of change.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from Binomial test.
Clear improvement (very much/much) vs. rest

Subgroup of Summary of PGIC Score – Clear Improvement vs Rest – at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic opioid use when not having attacks	Yes	Month 6	Improved	n/N (%)	2/13	(15.4)	7/14	(50.0)
			No Improved	n/N (%)	11/13	(84.6)	7/14	(50.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]				3.250 (0.819, 12.896),	0.0614
			OR [95%-CI], p-value [2]				5.500 (0.878, 34.461),	0.1032
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]				34.615 (-1.536, 70.767),	0.0598
	No	Month 6	Improved	n/N (%)	5/33	(15.2)	15/34	(44.1)
			No Improved	n/N (%)	28/33	(84.8)	19/34	(55.9)
			RR [95%-CI], p-value [1]				2.912 (1.194, 7.102),	0.0101
			OR [95%-CI], p-value [2]				4.421 (1.375, 14.213),	0.0154
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]				28.966 (7.458, 50.474),	0.0091

n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PGIC=Patient global impression of change.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.
Clear improvement (very much/much) vs. rest

Subgroup of Summary of PGIC Score – Clear Improvement vs Rest – at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic symptoms when not having attacks	Yes	Month 6	Improved	n/N (%)	5/26	(19.2)	8/23	(34.8)
			No Improved	n/N (%)	21/26	(80.8)	15/23	(65.2)
			RR [95%-CI], p-value [1]				1.809 (0.688, 4.754), 0.2232	
			OR [95%-CI], p-value [2]				2.240 (0.611, 8.211), 0.3320	
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]				15.552 (-10.003, 41.107), 0.2270	
	No	Month 6	Improved	n/N (%)	2/20	(10.0)	14/25	(56.0)
			No Improved	n/N (%)	18/20	(90.0)	11/25	(44.0)
			RR [95%-CI], p-value [1]				5.600 (1.437, 21.817), 0.0015	
			OR [95%-CI], p-value [2]				11.455 (2.177, 60.282), 0.0017	
			RD (%) [95%-CI], p-value [3]				46.000 (19.969, 72.031), 0.0009	

n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PGIC=Patient global impression of change.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.
Clear improvement (very much/much) vs. rest

Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Reisen* (Frage 1 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Age at Screening (years)	<38	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/25	(12.0)	6/22	(27.3)
				Not Much Better	n/N (%)	22/25	(88.0)	16/22	(72.7)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.273 (0.643, 8.028),	0.1890
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.750 (0.597, 12.677),	0.2702
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				15.273 (-7.955,38.500),	0.1921
	>=38	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/21	(9.5)	7/26	(26.9)
				Not Much Better	n/N (%)	19/21	(90.5)	19/26	(73.1)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.827 (0.655, 12.203),	0.1359
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.500 (0.642, 19.068),	0.1596
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				17.399 (-5.782,40.580),	0.1376

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Sex	Female	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	5/41	(12.2)	12/43	(27.9)
				Not Much Better	n/N (%)	36/41	(87.8)	31/43	(72.1)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.288 (0.884, 5.926),	0.0749
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.787 (0.884, 8.789),	0.1035
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				15.712 (-1.605,33.029),	0.0748
	Male	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/5	(0.0)	1/5	(20.0)
				Not Much Better	n/N (%)	5/5	(100.0)	4/5	(80.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				20.000 (-26.120,66.120),	0.3466

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Race	White	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	5/34	(14.7)	12/39	(30.8)	
				Not Much Better	n/N (%)	29/34	(85.3)	27/39	(69.2)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.092 (0.820, 5.337),		0.1077
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.578 (0.802, 8.285),		0.1646
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				16.063 (-3.624,35.750),		0.1082
	Non-white	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/12	(0.0)	1/9	(11.1)	
				Not Much Better	n/N (%)	12/12	(100.0)	8/9	(88.9)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				11.111 (-8.852,31.074),		0.2585

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6, Frequency Count
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Region I (North America vs. other)	Other	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/28	(3.6)	11/32	(34.4)	
				Not Much Better	n/N (%)	27/28	(96.4)	21/32	(65.6)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				9.625 (1.325, 69.941),		0.0032
				OR [95%-CI], p-value [1]				14.143 (1.689, 118.424),		0.0033
				RD (%) [95%-CI], p-value [2]				30.804 (11.347, 50.260), 0.0024		
	North America	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/18	(22.2)	2/16	(12.5)	
				Not Much Better	n/N (%)	14/18	(77.8)	14/16	(87.5)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				0.563 (0.118, 2.672),		0.4646
				OR [95%-CI], p-value [1]				0.500 (0.078, 3.186),		0.6602
				RD (%) [95%-CI], p-value [2]				-9.722 (-37.000, 17.556),		0.4731

AHP=Acute hepatic porphyria; AIP=Acute intermittent porphyria; n=Number of subjects in analysis; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from Binomial test.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region II	Europe	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/19	(5.3)	9/23	(39.1)
				Not Much Better	n/N (%)	18/19	(94.7)	14/23	(60.9)
				RR [95%-CI], p-value [1]				7.435 (1.032, 53.559),	0.0113
				OR [95%-CI], p-value [2]				11.571 (1.307, 102.451),	0.0128
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				33.867 (8.755,58.980),	0.0095
	Other	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/27	(14.8)	4/25	(16.0)
				Not Much Better	n/N (%)	23/27	(85.2)	21/25	(84.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.080 (0.302, 3.864),	0.9067
				OR [95%-CI], p-value [2]				1.095 (0.243, 4.942),	1.0000
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				1.185 (-19.325,21.695),	0.9081

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/26	(15.4)	8/28	(28.6)
				Not Much Better	n/N (%)	22/26	(84.6)	20/28	(71.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.857 (0.634, 5.441),	0.2486
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.200 (0.574, 8.438),	0.3316
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				13.187 (-9.674,36.048),	0.2524
	>=25	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/20	(5.0)	5/20	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	19/20	(95.0)	15/20	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.000 (0.640, 39.059),	0.0803
				OR [95%-CI], p-value [2]				6.333 (0.667, 60.163),	0.1818
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				20.000 (-2.514,42.514),	0.0801

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior hemin prophylaxis status	No	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	5/28	(17.9)	7/28	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	23/28	(82.1)	21/28	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.400 (0.504, 3.887),	0.5186
				OR [95%-CI], p-value [2]				1.533 (0.422, 5.577),	0.7458
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				7.143 (-15.162,29.448),	0.5236
	Yes	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/18	(0.0)	6/20	(30.0)
				Not Much Better	n/N (%)	18/18	(100.0)	14/20	(70.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				30.000 (7.494,52.506),	0.0104

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Historical attack rates	Low	Traveling > 1 DayforWorkor Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	5/25	(20.0)	4/24	(16.7)	
				Not Much Better	n/N (%)	20/25	(80.0)	20/24	(83.3)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				0.833 (0.254, 2.738),		0.7656
				OR [95%-CI], p-value [2]				0.800 (0.187, 3.423),		1.0000
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-3.333 (-26.042,19.376),		0.7691
	High	Traveling > 1 DayforWorkor Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/21	(0.0)	9/24	(37.5)	
				Not Much Better	n/N (%)	21/21	(100.0)	15/24	(62.5)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				37.500 (15.705,59.295),		0.0012

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/33	(9.1)	7/34	(20.6)
				Not Much Better	n/N (%)	30/33	(90.9)	27/34	(79.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.265 (0.639, 8.023),	0.1900
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.593 (0.609, 11.041),	0.3047
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				11.497 (-5.927,28.922),	0.1922
	Yes	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/13	(15.4)	6/14	(42.9)
				Not Much Better	n/N (%)	11/13	(84.6)	8/14	(57.1)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.786 (0.679, 11.422),	0.1253
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.125 (0.654, 26.007),	0.2087
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				27.473 (-8.429,63.375),	0.1276

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/20	(5.0)	7/25	(28.0)
				Not Much Better	n/N (%)	19/20	(95.0)	18/25	(72.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.600 (0.750, 41.840),	0.0474
				OR [95%-CI], p-value [2]				7.389 (0.825, 66.168),	0.0592
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				23.000 (0.419,45.581),	0.0461
	Yes	Traveling > 1 Day for Work or Pleasure	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/26	(15.4)	6/23	(26.1)
				Not Much Better	n/N (%)	22/26	(84.6)	17/23	(73.9)
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.696 (0.546, 5.270),	0.3585
				OR [95%-CI], p-value [2]				1.941 (0.472, 7.988),	0.4826
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				10.702 (-12.786,34.191),	0.3640

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-142 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Soziale Aktivitäten* (Frage 2 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Age at Screening (years)	<38	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/25	(8.0)	5/22	(22.7)
				Not Much Better	n/N (%)	23/25	(92.0)	17/22	(77.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.841 (0.611, 13.205),	0.1615
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.382 (0.585, 19.573),	0.2276
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				14.727 (-6.234,35.689),	0.1639
	>=38	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/21	(4.8)	8/26	(30.8)
				Not Much Better	n/N (%)	20/21	(95.2)	18/26	(69.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.462 (0.876, 47.637),	0.0258
				OR [95%-CI], p-value [2]				8.889 (1.011, 78.179),	0.0305
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				26.007 (3.564,48.450),	0.0241

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Sex	Female	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/41	(7.3)	13/43	(30.2)
				Not Much Better	n/N (%)	38/41	(92.7)	30/43	(69.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				4.132 (1.269, 13.450),	0.0079
				OR [95%-CI], p-value [2]				5.489 (1.432, 21.037),	0.0112
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				22.915 (6.408,39.423),	0.0071
	Male	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/5	(0.0)	0/5	(0.0)
				Not Much Better	n/N (%)	5/5	(100.0)	5/5	(100.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				0.000 (NA,NA), NA	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Race	White	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/34	(8.8)	12/39	(30.8)
				Not Much Better	n/N (%)	31/34	(91.2)	27/39	(69.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.487 (1.073, 11.333),	0.0215
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.593 (1.171, 18.007),	0.0236
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				21.946 (3.495,40.397),	0.0204
	Non-white	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/12	(0.0)	1/9	(11.1)
				Not Much Better	n/N (%)	12/12	(100.0)	8/9	(88.9)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				11.111 (-8.852,31.074),	0.2585

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region I	North America	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/18	(11.1)	3/16	(18.8)
				Not Much Better	n/N (%)	16/18	(88.9)	13/16	(81.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.688 (0.322, 8.854), 5.363E-01	
				OR [95%-CI], p-value [2]				1.846 (0.267, 12.758), 6.481E-01	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				7.639 (-17.763,33.040),	5.445E-01
	Other	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/28	(3.6)	10/32	(31.3)
				Not Much Better	n/N (%)	27/28	(96.4)	22/32	(68.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				8.750 (1.194, 64.144), 6.123E-03	
				OR [95%-CI], p-value [2]				12.273 (1.457, 103.409), 6.935E-03	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				27.679 (8.635,46.722),	5.128E-03

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region II	Europe	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/19	(5.3)	8/23	(34.8)
				Not Much Better	n/N (%)	18/19	(94.7)	15/23	(65.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.609 (0.905, 48.253),	0.0219
				OR [95%-CI], p-value [2]				9.600 (1.076, 85.681),	0.0268
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				29.519 (4.922,54.117),	0.0199
	Other	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/27	(7.4)	5/25	(20.0)
				Not Much Better	n/N (%)	25/27	(92.6)	20/25	(80.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.700 (0.575, 12.682),	0.1880
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.125 (0.547, 17.841),	0.2407
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				12.593 (-6.479,31.665),	0.1908

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/26	(11.5)	8/28	(28.6)
				Not Much Better	n/N (%)	23/26	(88.5)	20/28	(71.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.476 (0.735, 8.344),	0.1240
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.067 (0.715, 13.151),	0.1791
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				17.033 (-4.891,38.957),	0.1251
	>=25	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/20	(0.0)	5/20	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	20/20	(100.0)	15/20	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				25.000 (4.890,45.110),	0.0162

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior hemin prophylaxis status	No	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/28	(10.7)	6/28	(21.4)
				Not Much Better	n/N (%)	25/28	(89.3)	22/28	(78.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.000 (0.554, 7.216),	0.2794
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.273 (0.507, 10.182),	0.4688
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				10.714 (-9.112,30.540),	0.2834
	Yes	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/18	(0.0)	7/20	(35.0)
				Not Much Better	n/N (%)	18/18	(100.0)	13/20	(65.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				35.000 (11.575,58.425),	0.0045

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Historical attack rates	Low	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/25	(12.0)	4/24	(16.7)	
				Not Much Better	n/N (%)	22/25	(88.0)	20/24	(83.3)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.389 (0.347, 5.566),		0.6442
				OR [95%-CI], p-value [2]				1.467 (0.292, 7.373),		0.7019
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				4.667 (-15.829,25.162),		0.6490
	High	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/21	(0.0)	9/24	(37.5)	
				Not Much Better	n/N (%)	21/21	(100.0)	15/24	(62.5)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				37.500 (15.705,59.295),		0.0012

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/33	(9.1)	8/34	(23.5)
				Not Much Better	n/N (%)	30/33	(90.9)	26/34	(76.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.588 (0.751, 8.921),	0.1134
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.077 (0.739, 12.820),	0.1863
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				14.439 (-3.564,32.441),	0.1141
	Yes	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/13	(0.0)	5/14	(35.7)
				Not Much Better	n/N (%)	13/13	(100.0)	9/14	(64.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				35.714 (7.270,64.158),	0.0159

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/20	(5.0)	8/25	(32.0)
				Not Much Better	n/N (%)	19/20	(95.0)	17/25	(68.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.400 (0.871, 47.006),	0.0261
				OR [95%-CI], p-value [2]				8.941 (1.011, 79.049),	0.0305
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				27.000 (3.677,50.323),	0.0243
	Yes	Participating in Social Activities	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/26	(7.7)	5/23	(21.7)
				Not Much Better	n/N (%)	24/26	(92.3)	18/23	(78.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.826 (0.605, 13.194),	0.1652
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.333 (0.579, 19.182),	0.2300
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				14.047 (-6.111,34.205),	0.1675

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Planung von Ereignissen* (Frage 3 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Age at Screening (years)	<38	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/25	(8.0)	4/22	(18.2)
				Not Much Better	n/N (%)	23/25	(92.0)	18/22	(81.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.273 (0.460, 11.232),	0.3018
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.556 (0.420, 15.553),	0.3980
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				10.182 (-9.664,30.028),	0.3070
	>=38	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/21	(9.5)	9/26	(34.6)
				Not Much Better	n/N (%)	19/21	(90.5)	17/26	(65.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.635 (0.878, 15.039),	0.0457
				OR [95%-CI], p-value [2]				5.029 (0.951, 26.612),	0.0809
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				25.092 (0.657,49.526),	0.0444

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Sex	Female	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/41	(9.8)	12/43	(27.9)
				Not Much Better	n/N (%)	37/41	(90.2)	31/43	(72.1)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.860 (1.003, 8.155),	0.0353
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.581 (1.049, 12.227),	0.0507
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				18.151 (1.360,34.942),	0.0345
	Male	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/5	(0.0)	1/5	(20.0)
				Not Much Better	n/N (%)	5/5	(100.0)	4/5	(80.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				20.000 (-26.120,66.120),	0.3466

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Race	White	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/34	(11.8)	12/39	(30.8)
				Not Much Better	n/N (%)	30/34	(88.2)	27/39	(69.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.615 (0.930, 7.355),	0.0518
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.333 (0.960, 11.580),	0.0870
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				19.005 (-0.098,38.107),	0.0512
	Non-white	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/12	(0.0)	1/9	(11.1)
				Not Much Better	n/N (%)	12/12	(100.0)	8/9	(88.9)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				11.111 (-8.852,31.074),	0.2585

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region I	North America	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/18	(16.7)	3/16	(18.8)
				Not Much Better	n/N (%)	15/18	(83.3)	13/16	(81.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.125 (0.263, 4.804), 8.755E-01	
				OR [95%-CI], p-value [2]				1.154 (0.198, 6.735), 1.000E+00	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				2.083 (-25.408,29.575), 8.783E-01	
	Other	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/28	(3.6)	10/32	(31.3)
				Not Much Better	n/N (%)	27/28	(96.4)	22/32	(68.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				8.750 (1.194, 64.144), 6.123E-03	
				OR [95%-CI], p-value [2]				12.273 (1.457, 103.409), 6.935E-03	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				27.679 (8.635,46.722), 5.128E-03	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region II	Europe	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/19	(5.3)	8/23	(34.8)
				Not Much Better	n/N (%)	18/19	(94.7)	15/23	(65.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.609 (0.905, 48.253),	0.0219
				OR [95%-CI], p-value [2]				9.600 (1.076, 85.681),	0.0268
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				29.519 (4.922,54.117),	0.0199
	Other	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/27	(11.1)	5/25	(20.0)
				Not Much Better	n/N (%)	24/27	(88.9)	20/25	(80.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.800 (0.479, 6.765),	0.3794
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.000 (0.425, 9.418),	0.4583
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				8.889 (-11.468,29.245),	0.3846

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/26	(11.5)	6/28	(21.4)
				Not Much Better	n/N (%)	23/26	(88.5)	22/28	(78.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.857 (0.517, 6.673),	0.3344
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.091 (0.465, 9.409),	0.4704
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				9.890 (-10.682,30.462),	0.3392
	>=25	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/20	(5.0)	7/20	(35.0)
				Not Much Better	n/N (%)	19/20	(95.0)	13/20	(65.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				7.000 (0.946, 51.802),	0.0192
				OR [95%-CI], p-value [2]				10.231 (1.121, 93.341),	0.0436
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				30.000 (5.645,54.355),	0.0171

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Prior hemin prophylaxis status	No	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/28	(14.3)	6/28	(21.4)	
				Not Much Better	n/N (%)	24/28	(85.7)	22/28	(78.6)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.500 (0.474, 4.745),		0.4892
				OR [95%-CI], p-value [2]				1.636 (0.407, 6.577),		0.7287
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				7.143 (-13.664,27.950),		0.4942
	Yes	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/18	(0.0)	7/20	(35.0)	
				Not Much Better	n/N (%)	18/18	(100.0)	13/20	(65.0)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				35.000 (11.575,58.425),		0.0045

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Historical attack rates	Low	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/25	(16.0)	6/24	(25.0)	
				Not Much Better	n/N (%)	21/25	(84.0)	18/24	(75.0)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.563 (0.503, 4.858),		0.4393
				OR [95%-CI], p-value [2]				1.750 (0.426, 7.190),		0.4962
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				9.000 (-14.510,32.510),		0.4451
	High	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/21	(0.0)	7/24	(29.2)	
				Not Much Better	n/N (%)	21/21	(100.0)	17/24	(70.8)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				29.167 (8.704,49.629),		0.0063

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/33	(9.1)	10/34	(29.4)
				Not Much Better	n/N (%)	30/33	(90.9)	24/34	(70.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.235 (0.976, 10.720),	0.0369
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.167 (1.030, 16.853),	0.0615
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				20.321 (1.384,39.257),	0.0358
	Yes	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/13	(7.7)	3/14	(21.4)
				Not Much Better	n/N (%)	12/13	(92.3)	11/14	(78.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.786 (0.330, 23.525),	0.3246
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.273 (0.295, 36.311),	0.5956
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				13.736 (-14.998,42.470),	0.3343

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/20	(5.0)	10/25	(40.0)
				Not Much Better	n/N (%)	19/20	(95.0)	15/25	(60.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				8.000 (1.116, 57.350),	0.0073
				OR [95%-CI], p-value [2]				12.667 (1.455, 110.300),	0.0123
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				35.000 (10.677,59.323),	0.0058
	Yes	Planning Future Events	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/26	(11.5)	3/23	(13.0)
				Not Much Better	n/N (%)	23/26	(88.5)	20/23	(87.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				1.130 (0.253, 5.060),	0.8739
				OR [95%-CI], p-value [2]				1.150 (0.208, 6.351),	1.0000
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				1.505 (-17.764,20.774),	0.8758

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Haushaltsaktivitäten* (Frage 4 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Age at Screening (years)	<38	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/25	(4.0)	6/22	(27.3)
				Not Much Better	n/N (%)	24/25	(96.0)	16/22	(72.7)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.818 (0.888, 52.331),	0.0270
				OR [95%-CI], p-value [2]				9.000 (0.988, 82.000),	0.0400
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				23.273 (3.022,43.524),	0.0253
	>=38	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/21	(4.8)	7/26	(26.9)
				Not Much Better	n/N (%)	20/21	(95.2)	19/26	(73.1)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.654 (0.754, 42.401),	0.0468
				OR [95%-CI], p-value [2]				7.368 (0.827, 65.664),	0.0592
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				22.161 (0.462,43.860),	0.0455

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Sex	Female	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/41	(4.9)	13/43	(30.2)
				Not Much Better	n/N (%)	39/41	(95.1)	30/43	(69.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.198 (1.489, 25.792),	0.0026
				OR [95%-CI], p-value [2]				8.450 (1.770, 40.330),	0.0034
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				25.355 (9.471,41.238),	0.0021
	Male	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/5	(0.0)	0/5	(0.0)
				Not Much Better	n/N (%)	5/5	(100.0)	5/5	(100.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				0.000 (NA,NA), NA	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Race	White	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/34	(5.9)	12/39	(30.8)
				Not Much Better	n/N (%)	32/34	(94.1)	27/39	(69.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.231 (1.259, 21.739),	0.0075
				OR [95%-CI], p-value [2]				7.111 (1.462, 34.598),	0.0079
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				24.887 (7.163,42.611),	0.0066
	Non-white	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/12	(0.0)	1/9	(11.1)
				Not Much Better	n/N (%)	12/12	(100.0)	8/9	(88.9)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				11.111 (-8.852,31.074),	0.2585

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region I	North America	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/18	(5.6)	2/16	(12.5)
				Not Much Better	n/N (%)	17/18	(94.4)	14/16	(87.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.250 (0.225, 22.533), 4.827E-01	
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.429 (0.199, 29.660), 5.909E-01	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				6.944 (-13.364,27.253),	4.911E-01
	Other	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/28	(3.6)	11/32	(34.4)
				Not Much Better	n/N (%)	27/28	(96.4)	21/32	(65.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]				9.625 (1.325, 69.941), 3.167E-03	
				OR [95%-CI], p-value [2]				14.143 (1.689, 118.424), 3.256E-03	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				30.804 (11.347,50.260),	2.441E-03

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region II	Europe	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/19	(5.3)	9/23	(39.1)
				Not Much Better	n/N (%)	18/19	(94.7)	14/23	(60.9)
				RR [95%-CI], p-value [1]				7.435 (1.032, 53.559), 0.0113	
				OR [95%-CI], p-value [2]				11.571 (1.307, 102.451), 0.0128	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				33.867 (8.755,58.980), 0.0095	
	Other	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/27	(3.7)	4/25	(16.0)
				Not Much Better	n/N (%)	26/27	(96.3)	21/25	(84.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				4.320 (0.517, 36.088), 0.1367	
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.952 (0.514, 47.721), 0.1829	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				12.296 (-4.096,28.689), 0.1382	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/26	(7.7)	7/28	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	24/26	(92.3)	21/28	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.250 (0.741, 14.249), 0.0912	
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.000 (0.748, 21.399), 0.1444	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				17.308 (-2.881,37.497), 0.0913	
	>=25	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/20	(0.0)	6/20	(30.0)
				Not Much Better	n/N (%)	20/20	(100.0)	14/20	(70.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				30.000 (8.717,51.283), 0.0070	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior hemin prophylaxis status	No	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/28	(7.1)	8/28	(28.6)
				Not Much Better	n/N (%)	26/28	(92.9)	20/28	(71.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				4.000 (0.931, 17.194),	0.0380
				OR [95%-CI], p-value [2]				5.200 (0.993, 27.226),	0.0776
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				21.429 (1.365,41.493),	0.0368
	Yes	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/18	(0.0)	5/20	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	18/18	(100.0)	15/20	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				25.000 (3.734,46.266),	0.0225

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Historical attack rates	Low	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/25	(8.0)	6/24	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	23/25	(92.0)	18/24	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.125 (0.698, 13.992), 0.1112	
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.833 (0.690, 21.302), 0.1383	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				17.000 (-4.115,38.115), 0.1120	
	High	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/21	(0.0)	7/24	(29.2)
				Not Much Better	n/N (%)	21/21	(100.0)	17/24	(70.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				29.167 (8.704,49.629), 0.0063	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/33	(6.1)	8/34	(23.5)
				Not Much Better	n/N (%)	31/33	(93.9)	26/34	(76.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.882 (0.889, 16.946),	0.0465
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.769 (0.930, 24.459),	0.0832
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				17.469 (0.351,34.586),	0.0456
	Yes	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/13	(0.0)	5/14	(35.7)
				Not Much Better	n/N (%)	13/13	(100.0)	9/14	(64.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				35.714 (7.270,64.158),	0.0159

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/20	(0.0)	7/25	(28.0)	
				Not Much Better	n/N (%)	20/20	(100.0)	18/25	(72.0)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				28.000 (7.287,48.713),		0.0092
	Yes	Doing Household Chores	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/26	(7.7)	6/23	(26.1)	
				Not Much Better	n/N (%)	24/26	(92.3)	17/23	(73.9)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.391 (0.758, 15.180),		0.0853
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.235 (0.761, 23.574),		0.1250
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				18.395 (-2.657,39.446),		0.0853

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-145 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Körperliche Aktivität* (Frage 5 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Age at Screening (years)	<38	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/25	(4.0)	5/22	(22.7)
				Not Much Better	n/N (%)	24/25	(96.0)	17/22	(77.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.682 (0.718, 44.990),	0.0575
				OR [95%-CI], p-value [2]				7.059 (0.755, 65.983),	0.0848
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				18.727 (-0.549,38.004),	0.0566
	>=38	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/21	(4.8)	7/26	(26.9)
				Not Much Better	n/N (%)	20/21	(95.2)	19/26	(73.1)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.654 (0.754, 42.401),	0.0468
				OR [95%-CI], p-value [2]				7.368 (0.827, 65.664),	0.0592
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				22.161 (0.462,43.860),	0.0455

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Sex	Female	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/41	(4.9)	12/43	(27.9)
				Not Much Better	n/N (%)	39/41	(95.1)	31/43	(72.1)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.721 (1.363, 24.014), 0.0049	
				OR [95%-CI], p-value [2]				7.548 (1.571, 36.264), 0.0070	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				23.029 (7.451,38.607), 0.0043	
	Male	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/5	(0.0)	0/5	(0.0)
				Not Much Better	n/N (%)	5/5	(100.0)	5/5	(100.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				0.000 (NA,NA), NA	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Race	White	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/34	(5.9)	12/39	(30.8)
				Not Much Better	n/N (%)	32/34	(94.1)	27/39	(69.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.231 (1.259, 21.739), 0.0075	
				OR [95%-CI], p-value [2]				7.111 (1.462, 34.598), 0.0079	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				24.887 (7.163,42.611), 0.0066	
	Non-white	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/12	(0.0)	0/9	(0.0)
				Not Much Better	n/N (%)	12/12	(100.0)	9/9	(100.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				0.000 (NA,NA), NA	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region I	North America	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/18	(5.6)	2/16	(12.5)
				Not Much Better	n/N (%)	17/18	(94.4)	14/16	(87.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.250 (0.225, 22.533), 4.827E-01	
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.429 (0.199, 29.660), 5.909E-01	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				6.944 (-13.364,27.253), 4.911E-01	
	Other	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/28	(3.6)	10/32	(31.3)
				Not Much Better	n/N (%)	27/28	(96.4)	22/32	(68.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				8.750 (1.194, 64.144), 6.123E-03	
				OR [95%-CI], p-value [2]				12.273 (1.457, 103.409), 6.935E-03	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				27.679 (8.635,46.722), 5.128E-03	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region II	Europe	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/19	(5.3)	8/23	(34.8)
				Not Much Better	n/N (%)	18/19	(94.7)	15/23	(65.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.609 (0.905, 48.253),	0.0219
				OR [95%-CI], p-value [2]				9.600 (1.076, 85.681),	0.0268
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				29.519 (4.922,54.117),	0.0199
	Other	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/27	(3.7)	4/25	(16.0)
				Not Much Better	n/N (%)	26/27	(96.3)	21/25	(84.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				4.320 (0.517, 36.088),	0.1367
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.952 (0.514, 47.721),	0.1829
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				12.296 (-4.096,28.689),	0.1382

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/26	(7.7)	7/28	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	24/26	(92.3)	21/28	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.250 (0.741, 14.249),	0.0912
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.000 (0.748, 21.399),	0.1444
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				17.308 (-2.881,37.497),	0.0913
	>=25	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/20	(0.0)	5/20	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	20/20	(100.0)	15/20	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				25.000 (4.890,45.110),	0.0162

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior hemin prophylaxis status	No	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/28	(7.1)	7/28	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	26/28	(92.9)	21/28	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.500 (0.795, 15.400), 0.0714	
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.333 (0.813, 23.097), 0.1430	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				17.857 (-1.582,37.296), 0.0710	
	Yes	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/18	(0.0)	5/20	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	18/18	(100.0)	15/20	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				25.000 (3.734,46.266), 0.0225	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Historical attack rates	Low	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/25	(8.0)	6/24	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	23/25	(92.0)	18/24	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.125 (0.698, 13.992),	0.1112
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.833 (0.690, 21.302),	0.1383
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				17.000 (-4.115,38.115),	0.1120
	High	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/21	(0.0)	6/24	(25.0)
				Not Much Better	n/N (%)	21/21	(100.0)	18/24	(75.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				25.000 (5.506,44.494),	0.0132

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/33	(6.1)	9/34	(26.5)
				Not Much Better	n/N (%)	31/33	(93.9)	25/34	(73.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				4.368 (1.019, 18.720),	0.0252
				OR [95%-CI], p-value [2]				5.580 (1.104, 28.203),	0.0446
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				20.410 (2.765,38.055),	0.0241
	Yes	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/13	(0.0)	3/14	(21.4)
				Not Much Better	n/N (%)	13/13	(100.0)	11/14	(78.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				21.429 (-2.929,45.786),	0.0820

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/20	(5.0)	8/25	(32.0)
				Not Much Better	n/N (%)	19/20	(95.0)	17/25	(68.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.400 (0.871, 47.006),	0.0261
				OR [95%-CI], p-value [2]				8.941 (1.011, 79.049),	0.0305
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				27.000 (3.677,50.323),	0.0243
	Yes	Exercising Moderately	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/26	(3.8)	4/23	(17.4)
				Not Much Better	n/N (%)	25/26	(96.2)	19/23	(82.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]				4.522 (0.544, 37.606),	0.1218
				OR [95%-CI], p-value [2]				5.263 (0.543, 50.998),	0.1729
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				13.545 (-3.804,30.894),	0.1230

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Zufriedenheit mit der aktuellen Porphyriebehandlung* (Frage 6 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Age at Screening (years)	<38	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/25	(8.0)	12/22	(54.5)
				Not Much Better	n/N (%)	23/25	(92.0)	10/22	(45.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.818 (1.710, 27.182),	0.0006
				OR [95%-CI], p-value [2]				13.800 (2.595, 73.376), 0.0010	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				46.545 (22.840,70.251),	0.0003
	>=38	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/21	(4.8)	14/26	(53.8)
				Not Much Better	n/N (%)	20/21	(95.2)	12/26	(46.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				11.308 (1.616, 79.126),	0.0004
				OR [95%-CI], p-value [2]				23.333 (2.714, 200.572),	0.0004
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				49.084 (25.099,73.070),	0.0002

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Sex	Female	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/41	(7.3)	24/43	(55.8)
				Not Much Better	n/N (%)	38/41	(92.7)	19/43	(44.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				7.628 (2.485, 23.411), 2.257E-06	
				OR [95%-CI], p-value [2]				16.000 (4.272, 59.927), 1.467E-06	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				48.497 (30.953,66.041), 4.223E-07	
	Male	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/5	(0.0)	2/5	(40.0)
				Not Much Better	n/N (%)	5/5	(100.0)	3/5	(60.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				40.000 (-16.485,96.485), 1.411E-01	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Race	White	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/34	(5.9)	20/39	(51.3)
				Not Much Better	n/N (%)	32/34	(94.1)	19/39	(48.7)
				RR [95%-CI], p-value [1]				8.718 (2.196, 34.614), 2.816E-05	
				OR [95%-CI], p-value [2]				16.842 (3.538, 80.185), 2.296E-05	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				45.400 (26.468,64.331), 9.131E-06	
	Non-white	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/12	(8.3)	6/9	(66.7)
				Not Much Better	n/N (%)	11/12	(91.7)	3/9	(33.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				8.000 (1.158, 55.257), 6.170E-03	
				OR [95%-CI], p-value [2]				22.000 (1.857, 260.648), 1.579E-02	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				58.333 (22.172,94.494), 3.169E-03	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Region I	North America	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/18	(0.0)	6/16	(37.5)	
				Not Much Better	n/N (%)	18/18	(100.0)	10/16	(62.5)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				37.500 (13.541,61.459),		3.194E-03
	Other	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/28	(10.7)	20/32	(62.5)	
				Not Much Better	n/N (%)	25/28	(89.3)	12/32	(37.5)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.833 (1.937, 17.567), 4.474E-05		
				OR [95%-CI], p-value [2]				13.889 (3.442, 56.048), 4.510E-05		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				51.786 (30.086,73.485),		1.252E-05

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region II	Europe	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/19	(10.5)	15/23	(65.2)
				Not Much Better	n/N (%)	17/19	(89.5)	8/23	(34.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.196 (1.615, 23.768),	0.0004
				OR [95%-CI], p-value [2]				15.938 (2.918, 87.061),	0.0004
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				54.691 (28.467,80.915),	0.0001
	Other	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/27	(3.7)	11/25	(44.0)
				Not Much Better	n/N (%)	26/27	(96.3)	14/25	(56.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				11.880 (1.651, 85.487),	0.0006
				OR [95%-CI], p-value [2]				20.429 (2.385, 174.982),	0.0007
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				40.296 (19.255,61.338),	0.0003

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/26	(7.7)	15/28	(53.6)
				Not Much Better	n/N (%)	24/26	(92.3)	13/28	(46.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.964 (1.760, 27.557),	0.0003
				OR [95%-CI], p-value [2]				13.846 (2.733, 70.138),	0.0003
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				45.879 (23.383,68.375),	0.0001
	>=25	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/20	(5.0)	11/20	(55.0)
				Not Much Better	n/N (%)	19/20	(95.0)	9/20	(45.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				11.000 (1.563, 77.396),	0.0007
				OR [95%-CI], p-value [2]				23.222 (2.585, 208.615),	0.0012
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				50.000 (24.775,75.225),	0.0003

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior hemin prophylaxis status	No	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/28	(7.1)	15/28	(53.6)
				Not Much Better	n/N (%)	26/28	(92.9)	13/28	(46.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				7.500 (1.888, 29.791),	0.0002
				OR [95%-CI], p-value [2]				15.000 (2.972, 75.695),	0.0003
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				46.429 (24.772,68.085),	0.0001
	Yes	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/18	(5.6)	11/20	(55.0)
				Not Much Better	n/N (%)	17/18	(94.4)	9/20	(45.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				9.900 (1.415, 69.276),	0.0012
				OR [95%-CI], p-value [2]				20.778 (2.300, 187.668),	0.0014
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				49.444 (22.782,76.107),	0.0006

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Historical attack rates	Low	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/25	(8.0)	11/24	(45.8)	
				Not Much Better	n/N (%)	23/25	(92.0)	13/24	(54.2)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.729 (1.415, 23.202), 2.999E-03		
				OR [95%-CI], p-value [2]				9.731 (1.863, 50.821), 3.614E-03		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				37.833 (14.416,61.251),		2.135E-03
	High	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/21	(4.8)	15/24	(62.5)	
				Not Much Better	n/N (%)	20/21	(95.2)	9/24	(37.5)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				13.125 (1.891, 91.121), 6.563E-05		
				OR [95%-CI], p-value [2]				33.333 (3.799, 292.451), 4.565E-05		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				57.738 (34.170,81.306),		1.229E-05

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/33	(9.1)	19/34	(55.9)	
				Not Much Better	n/N (%)	30/33	(90.9)	15/34	(44.1)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.147 (2.007, 18.830), 5.191E-05		
				OR [95%-CI], p-value [2]				12.667 (3.231, 49.664), 5.945E-05		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				46.791 (26.615,66.968),		1.791E-05
	Yes	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/13	(0.0)	7/14	(50.0)	
				Not Much Better	n/N (%)	13/13	(100.0)	7/14	(50.0)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				50.000 (20.319,79.681),		1.906E-03

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/20	(10.0)	15/25	(60.0)
				Not Much Better	n/N (%)	18/20	(90.0)	10/25	(40.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.000 (1.551, 23.218),	0.0007
				OR [95%-CI], p-value [2]				13.500 (2.552, 71.403),	0.0007
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				50.000 (24.232,75.768),	0.0003
	Yes	Convenience Current Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/26	(3.8)	11/23	(47.8)
				Not Much Better	n/N (%)	25/26	(96.2)	12/23	(52.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				12.435 (1.736, 89.053),	0.0004
				OR [95%-CI], p-value [2]				22.917 (2.644, 198.661),	0.0005
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				43.980 (22.236,65.723),	0.0002

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Allgemeine Zufriedenheit mit der Porphyriebehandlung* (Frage 7 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Age at Screening (years)	<38	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/25	(16.0)	11/22	(50.0)
				Not Much Better	n/N (%)	21/25	(84.0)	11/22	(50.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.125 (1.160, 8.415),	0.0136
				OR [95%-CI], p-value [2]				5.250 (1.351, 20.396),	0.0264
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				34.000 (7.875,60.125),	0.0119
	>=38	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/21	(4.8)	15/26	(57.7)
				Not Much Better	n/N (%)	20/21	(95.2)	11/26	(42.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				12.115 (1.740, 84.379),	0.0002
				OR [95%-CI], p-value [2]				27.273 (3.165, 235.024),	0.0001
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				52.930 (29.132,76.729),	0.0001

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Sex	Female	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	5/41	(12.2)	24/43	(55.8)
				Not Much Better	n/N (%)	36/41	(87.8)	19/43	(44.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				4.577 (1.930, 10.852), 2.942E-05	
				OR [95%-CI], p-value [2]				9.095 (2.990, 27.661), 2.797E-05	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				43.619 (25.050,62.188),	1.150E-05
	Male	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/5	(0.0)	2/5	(40.0)
				Not Much Better	n/N (%)	5/5	(100.0)	3/5	(60.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				40.000 (-16.485,96.485), 1.411E-01	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Race	White	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	5/34	(14.7)	21/39	(53.8)
				Not Much Better	n/N (%)	29/34	(85.3)	18/39	(46.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.662 (1.549, 8.653),	0.0005
				OR [95%-CI], p-value [2]				6.767 (2.166, 21.135),	0.0006
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				39.140 (18.397,59.883),	0.0003
	Non-white	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/12	(0.0)	5/9	(55.6)
				Not Much Better	n/N (%)	12/12	(100.0)	4/9	(44.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				55.556 (23.992,87.119),	0.0016

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region I	North America	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/18	(11.1)	6/16	(37.5)
				Not Much Better	n/N (%)	16/18	(88.9)	10/16	(62.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.375 (0.790, 14.413), 7.446E-02	
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.800 (0.806, 28.598), 1.100E-01	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				26.389 (-2.700,55.477), 7.388E-02	
	Other	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/28	(10.7)	20/32	(62.5)
				Not Much Better	n/N (%)	25/28	(89.3)	12/32	(37.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.833 (1.937, 17.567), 4.474E-05	
				OR [95%-CI], p-value [2]				13.889 (3.442, 56.048), 4.510E-05	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				51.786 (30.086,73.485), 1.252E-05	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region II	Europe	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/19	(15.8)	14/23	(60.9)
				Not Much Better	n/N (%)	16/19	(84.2)	9/23	(39.1)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.855 (1.298, 11.453),	0.0034
				OR [95%-CI], p-value [2]				8.296 (1.869, 36.832),	0.0045
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				45.080 (17.051,73.109),	0.0023
	Other	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/27	(7.4)	12/25	(48.0)
				Not Much Better	n/N (%)	25/27	(92.6)	13/25	(52.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.480 (1.607, 26.136),	0.0011
				OR [95%-CI], p-value [2]				11.538 (2.238, 59.490),	0.0014
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				40.593 (18.165,63.020),	0.0007

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/26	(15.4)	15/28	(53.6)
				Not Much Better	n/N (%)	22/26	(84.6)	13/28	(46.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.482 (1.326, 9.141),	0.0036
				OR [95%-CI], p-value [2]				6.346 (1.732, 23.255),	0.0045
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				38.187 (13.806,62.568),	0.0028
	>=25	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/20	(5.0)	11/20	(55.0)
				Not Much Better	n/N (%)	19/20	(95.0)	9/20	(45.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				11.000 (1.563, 77.396),	0.0007
				OR [95%-CI], p-value [2]				23.222 (2.585, 208.615),	0.0012
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				50.000 (24.775,75.225),	0.0003

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior hemin prophylaxis status	No	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/28	(14.3)	15/28	(53.6)
				Not Much Better	n/N (%)	24/28	(85.7)	13/28	(46.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.750 (1.421, 9.898),	0.0021
				OR [95%-CI], p-value [2]				6.923 (1.900, 25.227),	0.0041
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				39.286 (15.779,62.793),	0.0015
	Yes	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/18	(5.6)	11/20	(55.0)
				Not Much Better	n/N (%)	17/18	(94.4)	9/20	(45.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				9.900 (1.415, 69.276),	0.0012
				OR [95%-CI], p-value [2]				20.778 (2.300, 187.668),	0.0014
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				49.444 (22.782,76.107),	0.0006

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Historical attack rates	Low	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	4/25	(16.0)	13/24	(54.2)
				Not Much Better	n/N (%)	21/25	(84.0)	11/24	(45.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.385 (1.283, 8.936),	0.0055
				OR [95%-CI], p-value [2]				6.205 (1.629, 23.628),	0.0072
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				38.167 (12.568,63.765),	0.0043
	High	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	1/21	(4.8)	13/24	(54.2)
				Not Much Better	n/N (%)	20/21	(95.2)	11/24	(45.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				11.375 (1.622, 79.777),	0.0004
				OR [95%-CI], p-value [2]				23.636 (2.718, 205.555),	0.0004
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				49.405 (25.247,73.563),	0.0002

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	5/33	(15.2)	20/34	(58.8)
				Not Much Better	n/N (%)	28/33	(84.8)	14/34	(41.2)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.882 (1.651, 9.129),	0.0002
				OR [95%-CI], p-value [2]				8.000 (2.480, 25.810),	0.0003
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				43.672 (22.289,65.055),	0.0001
	Yes	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	0/13	(0.0)	6/14	(42.9)
				Not Much Better	n/N (%)	13/13	(100.0)	8/14	(57.1)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				42.857 (13.480,72.234),	0.0060

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	2/20	(10.0)	14/25	(56.0)
				Not Much Better	n/N (%)	18/20	(90.0)	11/25	(44.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.600 (1.437, 21.817), 0.0015	
				OR [95%-CI], p-value [2]				11.455 (2.177, 60.282), 0.0017	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				46.000 (19.969,72.031), 0.0009	
	Yes	Overall Satisfaction Porphyria Treatment	Month 6	Much Better	n/N (%)	3/26	(11.5)	12/23	(52.2)
				Not Much Better	n/N (%)	23/26	(88.5)	11/23	(47.8)
				RR [95%-CI], p-value [1]				4.522 (1.455, 14.053), 0.0023	
				OR [95%-CI], p-value [2]				8.364 (1.952, 35.832), 0.0043	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				40.635 (16.301,64.970), 0.0016	

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-148 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität – Rückführung zu einem normalen Leben* (Frage 8 des PPEQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Age at Screening (years)	<38	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	1/25	(4.0)	5/22	(22.7)
				Not Always	n/N (%)	24/25	(96.0)	17/22	(77.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.682 (0.718, 44.990),	0.0575
				OR [95%-CI], p-value [2]				7.059 (0.755, 65.983),	0.0848
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				18.727 (-0.549,38.004),	0.0566
	>=38	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	1/21	(4.8)	10/26	(38.5)
				Not Always	n/N (%)	20/21	(95.2)	16/26	(61.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				8.077 (1.122, 58.123),	0.0073
				OR [95%-CI], p-value [2]				12.500 (1.444, 108.193),	0.0129
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				33.700 (10.217,57.182),	0.0059

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Sex	Female	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	2/41	(4.9)	14/43	(32.6)
				Not Always	n/N (%)	39/41	(95.1)	29/43	(67.4)
				RR [95%-CI], p-value [1]				6.674 (1.616, 27.571),	0.0013
				OR [95%-CI], p-value [2]				9.414 (1.983, 44.691),	0.0017
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				27.680 (11.529,43.831),	0.0010
	Male	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	0/5	(0.0)	1/5	(20.0)
				Not Always	n/N (%)	5/5	(100.0)	4/5	(80.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				20.000 (-26.120,66.120),	0.3466

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Race	White	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	2/34	(5.9)	12/39	(30.8)	
				Not Always	n/N (%)	32/34	(94.1)	27/39	(69.2)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.231	(1.259, 21.739),	0.0075
				OR [95%-CI], p-value [2]				7.111	(1.462, 34.598),	0.0079
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				24.887	(7.163,42.611),	0.0066
	Non-white	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	0/12	(0.0)	3/9	(33.3)	
				Not Always	n/N (%)	12/12	(100.0)	6/9	(66.7)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				33.333	(3.389,63.277),	0.0310

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region I	North America	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	1/18	(5.6)	3/16	(18.8)
				Not Always	n/N (%)	17/18	(94.4)	13/16	(81.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.375 (0.389, 29.284), 2.403E-01	
				OR [95%-CI], p-value [2]				3.923 (0.365, 42.202), 3.226E-01	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				13.194 (-9.558,35.947),	2.462E-01
	Other	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	1/28	(3.6)	12/32	(37.5)
				Not Always	n/N (%)	27/28	(96.4)	20/32	(62.5)
				RR [95%-CI], p-value [1]				10.500 (1.456, 75.741), 1.600E-03	
				OR [95%-CI], p-value [2]				16.200 (1.944, 135.013), 1.486E-03	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				33.929 (14.140,53.717),	1.111E-03

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Region II	Europe	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	1/19	(5.3)	7/23	(30.4)
				Not Always	n/N (%)	18/19	(94.7)	16/23	(69.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]				5.783 (0.778, 42.953),	0.0411
				OR [95%-CI], p-value [2]				7.875 (0.872, 71.132),	0.0541
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				25.172 (1.278,49.065),	0.0394
	Other	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	1/27	(3.7)	8/25	(32.0)
				Not Always	n/N (%)	26/27	(96.3)	17/25	(68.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				8.640 (1.162, 64.252),	0.0076
				OR [95%-CI], p-value [2]				12.235 (1.401, 106.826),	0.0098
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				28.296 (8.346,48.246),	0.0064

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	2/26	(7.7)	10/28	(35.7)	
				Not Always	n/N (%)	24/26	(92.3)	18/28	(64.3)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				4.643 (1.121, 19.232),		0.0142
				OR [95%-CI], p-value [2]				6.667 (1.298, 34.250),		0.0207
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				28.022 (6.221,49.823),		0.0128
	>=25	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	0/20	(0.0)	5/20	(25.0)	
				Not Always	n/N (%)	20/20	(100.0)	15/20	(75.0)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				25.000 (4.890,45.110),		0.0162

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Prior hemin prophylaxis status	No	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	2/28	(7.1)	6/28	(21.4)	
				Not Always	n/N (%)	26/28	(92.9)	22/28	(78.6)	
					RR [95%-CI], p-value [1]			3.000 (0.661, 13.609),		0.1301
					OR [95%-CI], p-value [2]			3.545 (0.649, 19.370),		0.2516
					RD (%) [95%-CI], p-value [3]			14.286 (-4.406,32.978),		0.1313
	Yes	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	0/18	(0.0)	9/20	(45.0)	
				Not Always	n/N (%)	18/18	(100.0)	11/20	(55.0)	
					RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA		
					OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA		
					RD (%) [95%-CI], p-value [3]			45.000 (20.567,69.433),		0.0006

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Historical attack rates	Low	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	2/25	(8.0)	7/24	(29.2)	
				Not Always	n/N (%)	23/25	(92.0)	17/24	(70.8)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				3.646 (0.840, 15.829),		0.0583
				OR [95%-CI], p-value [2]				4.735 (0.872, 25.711),		0.0738
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				21.167 (-0.698,43.032),		0.0575
	High	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	0/21	(0.0)	8/24	(33.3)	
				Not Always	n/N (%)	21/21	(100.0)	16/24	(66.7)	
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA		
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA		
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				33.333 (12.111,54.556),		0.0028

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	2/33	(6.1)	10/34	(29.4)
				Not Always	n/N (%)	31/33	(93.9)	24/34	(70.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]				4.853 (1.149, 20.496),	0.0134
				OR [95%-CI], p-value [2]				6.458 (1.292, 32.277),	0.0230
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				23.351 (5.254,41.448),	0.0122
	Yes	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	0/13	(0.0)	5/14	(35.7)
				Not Always	n/N (%)	13/13	(100.0)	9/14	(64.3)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				35.714 (7.270,64.158),	0.0159

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of PPEQ Score at Month 6
Study Population: Full Analysis Set

Subgroup	Category	Parameter	Visit	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	0/20	(0.0)	11/25	(44.0)
				Not Always	n/N (%)	20/20	(100.0)	14/25	(56.0)
				RR [95%-CI], p-value [1]				NA, NA	
				OR [95%-CI], p-value [2]				NA, NA	
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				44.000 (21.101,66.899),	0.0004
	Yes	Study Drug Helping More Normal Life	Month 6	Always	n/N (%)	2/26	(7.7)	4/23	(17.4)
				Not Always	n/N (%)	24/26	(92.3)	19/23	(82.6)
				RR [95%-CI], p-value [1]				2.261 (0.456, 11.220),	0.3063
				OR [95%-CI], p-value [2]				2.526 (0.417, 15.297),	0.4002
				RD (%) [95%-CI], p-value [3]				9.699 (-9.364,28.762),	0.3113

n=Number of subjects in specific category; N=Number of subjects in treatment group; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire.
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-149 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE jeglichen Grades* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Age at Screening (years)	<38	With AE	n/N (%)	20/25	(80.0)	20/22	(90.9)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.136 (0.897, 1.439),		0.2997
		OR [95%-CI], p-value [2]				2.500 (0.433, 14.430),		0.4227
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				10.909 (-10.262, 32.080),		0.3049
	>=38	With AE	n/N (%)	17/21	(81.0)	23/26	(88.5)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.093 (0.851, 1.403),		0.4770
		OR [95%-CI], p-value [2]				1.804 (0.356, 9.142),		0.6838
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				7.509 (-13.873, 28.892),		0.4830

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	
Sex	Female	With AE	n/N (%)	36/41 (87.8)	39/43 (90.7)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.033 (0.890, 1.199),	0.6702
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.354 (0.337, 5.440),	0.7352
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			2.893 (-10.686, 16.471),	0.6728
	Male	With AE	n/N (%)	1/5 (20.0)	4/5 (80.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			4.000 (0.657, 24.369),	0.0719
		OR [95%-CI], p-value [2]			16.000 (0.722, 354.803),	0.2063
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			60.000 (-5.224, 125.224),	0.0667

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Race	White	With AE	n/N (%)	28/34	(82.4)	37/39	(94.9)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.152 (0.970, 1.368),		0.0898
		OR [95%-CI], p-value [2]				3.964 (0.743, 21.142),		0.1346
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				12.519 (-2.001, 27.039),		0.0899
	Non-white	With AE	n/N (%)	9/12	(75.0)	6/9	(66.7)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.889 (0.505, 1.565),		0.6831
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.667 (0.099, 4.478),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-8.333 (-51.984, 35.317),		0.6939

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Region I	North America	With AE	n/N (%)	16/18	(88.9)	15/16	(93.8)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.055 (0.858, 1.297),		0.6231
		OR [95%-CI], p-value [2]				1.875 (0.154, 22.880),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				4.861 (-15.526, 25.248),		0.6305
	Other	With AE	n/N (%)	21/28	(75.0)	28/32	(87.5)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.167 (0.908, 1.499),		0.2157
		OR [95%-CI], p-value [2]				2.333 (0.603, 9.023),		0.3176
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				12.500 (-7.619, 32.619),		0.2186

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Region II	Europe	With AE	n/N (%)	14/19	(73.7)	22/23	(95.7)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.298 (0.979, 1.722),		0.0454
		OR [95%-CI], p-value [2]				7.857 (0.829, 74.484),		0.0754
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				21.968 (0.626, 43.310),		0.0439
	Other	With AE	n/N (%)	23/27	(85.2)	21/25	(84.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.986 (0.782, 1.244),		0.9067
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.913 (0.202, 4.120),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-1.185 (-21.695, 19.325),		0.9081

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	With AE	n/N (%)	21/26 (80.8)	24/28 (85.7)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.061 (0.834, 1.350), 0.6293
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.429 (0.339, 6.025), 0.7237
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			4.945 (-15.765, 25.655), 0.6338
	>=25	With AE	n/N (%)	16/20 (80.0)	19/20 (95.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.188 (0.933, 1.511), 0.1567
		OR [95%-CI], p-value [2]			4.750 (0.481, 46.906), 0.3416
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			15.000 (-6.156, 36.156), 0.1594

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	
Prior hemin prophylaxis status	No	With AE	n/N (%)	25/28 (89.3)	24/28 (85.7)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			0.960 (0.787, 1.171),	0.6888
		OR [95%-CI], p-value [2]			0.720 (0.146, 3.560),	1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			-3.571 (-21.591, 14.448),	0.6927
	Yes	With AE	n/N (%)	12/18 (66.7)	19/20 (95.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.425 (1.012, 2.006),	0.0264
		OR [95%-CI], p-value [2]			9.500 (1.014, 88.966),	0.0381
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			28.333 (3.900, 52.767),	0.0243

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Historical attack rates	Low	With AE	n/N (%)	22/25	(88.0)	21/24	(87.5)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.994 (0.807, 1.226),		0.9579
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.955 (0.173, 5.269),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-0.500 (-19.742, 18.742),		0.9585
	High	With AE	n/N (%)	15/21	(71.4)	22/24	(91.7)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.283 (0.954, 1.726),		0.0798
		OR [95%-CI], p-value [2]				4.400 (0.780, 24.810),		0.1205
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				20.238 (-2.494, 42.970),		0.0796

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	15/20 (75.0)	21/25 (84.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.120 (0.825, 1.520), 0.4583
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.750 (0.401, 7.629), 0.4817
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			9.000 (-15.601, 33.601), 0.4647
	Yes	With AE	n/N (%)	22/26 (84.6)	22/23 (95.7)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.130 (0.939, 1.361), 0.2074
		OR [95%-CI], p-value [2]			4.000 (0.413, 38.702), 0.3532
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			11.037 (-6.465, 28.538), 0.2108

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	15/20 (75.0)	21/25 (84.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.120 (0.825, 1.520), 0.4583
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.750 (0.401, 7.629), 0.4817
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			9.000 (-15.601, 33.601), 0.4647
	Yes	With AE	n/N (%)	22/26 (84.6)	22/23 (95.7)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.130 (0.939, 1.361), 0.2074
		OR [95%-CI], p-value [2]			4.000 (0.413, 38.702), 0.3532
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			11.037 (-6.465, 28.538), 0.2108

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-150 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit milden UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of Mild Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Age at Screening (years)	<38	With AE	n/N (%)	19/25	(76.0)	20/22	(90.9)
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.196 (0.925, 1.547),	0.1794
		OR [95%-CI], p-value [2]				3.158 (0.566, 17.619),	0.2529
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				14.909 (-7.257, 37.075),	0.1823
	>=38	With AE	n/N (%)	16/21	(76.2)	22/26	(84.6)
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.111 (0.831, 1.484),	0.4703
		OR [95%-CI], p-value [2]				1.719 (0.398, 7.431),	0.4864
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				8.425 (-15.203, 32.052),	0.4764

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Mild Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	With AE	n/N (%)	34/41 (82.9)	38/43 (88.4)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.066 (0.894, 1.271), 0.4785
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.565 (0.454, 5.393), 0.5437
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			5.445 (-9.887, 20.778), 0.4819
	Male	With AE	n/N (%)	1/5 (20.0)	4/5 (80.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			4.000 (0.657, 24.369), 0.0719
		OR [95%-CI], p-value [2]			16.000 (0.722, 354.803), 0.2063
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			60.000 (-5.224, 125.224), 0.0667

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Mild Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Race	White	With AE	n/N (%)	26/34	(76.5)	36/39	(92.3)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.207 (0.981, 1.485),		0.0610
		OR [95%-CI], p-value [2]				3.692 (0.893, 15.269),		0.0990
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				15.837 (-0.715, 32.389),		0.0605
	Non-white	With AE	n/N (%)	9/12	(75.0)	6/9	(66.7)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.889 (0.505, 1.565),		0.6831
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.667 (0.099, 4.478),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-8.333 (-51.984, 35.317),		0.6939

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Mild Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Region I	North America	With AE	n/N (%)	15/18	(83.3)	15/16	(93.8)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.125 (0.883, 1.433),		0.3539
		OR [95%-CI], p-value [2]				3.000 (0.279, 32.209),		0.6041
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				10.417 (-12.522, 33.355),		0.3619
	Other	With AE	n/N (%)	20/28	(71.4)	27/32	(84.4)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.181 (0.895, 1.559),		0.2285
		OR [95%-CI], p-value [2]				2.160 (0.614, 7.600),		0.3468
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				12.946 (-8.490, 34.383),		0.2316

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Mild Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Region II	Europe	With AE	n/N (%)	13/19	(68.4)	21/23	(91.3)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.334 (0.959, 1.857),		0.0633
		OR [95%-CI], p-value [2]				4.846 (0.848, 27.704),		0.1122
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				22.883 (-1.244, 47.011),		0.0624
	Other	With AE	n/N (%)	22/27	(81.5)	21/25	(84.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.031 (0.804, 1.321),		0.8122
		OR [95%-CI], p-value [2]				1.193 (0.281, 5.058),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				2.519 (-18.978, 24.015),		0.8149

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Mild Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	With AE	n/N (%)	21/26	(80.8)	24/28	(85.7)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.061 (0.834, 1.350),		0.6293
		OR [95%-CI], p-value [2]				1.429 (0.339, 6.025),		0.7237
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				4.945 (-15.765, 25.655),		0.6338
	>=25	With AE	n/N (%)	14/20	(70.0)	18/20	(90.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.286 (0.932, 1.774),		0.1185
		OR [95%-CI], p-value [2]				3.857 (0.673, 22.109),		0.2351
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				20.000 (-5.438, 45.438),		0.1198

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Mild Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)	
Prior hemin prophylaxis status	No	With AE	n/N (%)	23/28	(82.1)	23/28	(82.1)
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.000 (0.783, 1.277),	1.0000
		OR [95%-CI], p-value [2]				1.000 (0.255, 3.926),	1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				0.000 (-20.898, 20.898),	1.0000
	Yes	With AE	n/N (%)	12/18	(66.7)	19/20	(95.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.425 (1.012, 2.006),	0.0264
		OR [95%-CI], p-value [2]				9.500 (1.014, 88.966),	0.0381
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				28.333 (3.900, 52.767),	0.0243

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Mild Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Historical attack rates	Low	With AE	n/N (%)	20/25	(80.0)	21/24	(87.5)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.094 (0.854, 1.401),		0.4822
		OR [95%-CI], p-value [2]				1.750 (0.369, 8.302),		0.7019
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				7.500 (-14.084, 29.084),		0.4880
	High	With AE	n/N (%)	15/21	(71.4)	21/24	(87.5)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.225 (0.899, 1.670),		0.1836
		OR [95%-CI], p-value [2]				2.800 (0.603, 13.011),		0.2669
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				16.071 (-8.086, 40.229),		0.1868

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Mild Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	26/33 (78.8)	28/34 (82.4)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.045 (0.826, 1.323), 0.7142
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.256 (0.373, 4.231), 0.7652
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			3.565 (-16.009, 23.139), 0.7172
	Yes	With AE	n/N (%)	9/13 (69.2)	14/14 (100.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.444 (1.005, 2.075), 0.0273
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			30.769 (4.368, 57.171), 0.0242

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Mild Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	14/20 (70.0)	21/25 (84.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.200 (0.859, 1.676),	0.2670
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.250 (0.536, 9.445),	0.3011
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			14.000 (-11.368, 39.368),	0.2719
	Yes	With AE	n/N (%)	21/26 (80.8)	21/23 (91.3)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.130 (0.902, 1.417),	0.2979
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.500 (0.435, 14.355),	0.4238
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			10.535 (-9.807, 30.877),	0.3028

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-151 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit moderaten UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of Moderate Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Age at Screening (years)	<38	With AE	n/N (%)	12/25	(48.0)	10/22	(45.5)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.947 (0.513, 1.748),		0.8629
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.903 (0.286, 2.848),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-2.545 (-32.560, 27.469),		0.8651
	>=38	With AE	n/N (%)	12/21	(57.1)	12/26	(46.2)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.808 (0.463, 1.409),		0.4585
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.643 (0.202, 2.047),		0.5612
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-10.989 (-40.997, 19.019),		0.4646

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Moderate Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	
Sex	Female	With AE	n/N (%)	23/41 (56.1)	19/43 (44.2)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			0.788 (0.512, 1.213),	0.2780
		OR [95%-CI], p-value [2]			0.620 (0.262, 1.467),	0.3828
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			-11.912 (-33.730, 9.907),	0.2806
	Male	With AE	n/N (%)	1/5 (20.0)	3/5 (60.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			3.000 (0.452, 19.928),	0.2207
		OR [95%-CI], p-value [2]			6.000 (0.354, 101.568),	0.5238
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			40.000 (-32.922, 112.922),	0.2415

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Moderate Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Race	White	With AE	n/N (%)	17/34	(50.0)	19/39	(48.7)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.974 (0.612, 1.552),		0.9136
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.950 (0.379, 2.384),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-1.282 (-24.997, 22.433),		0.9145
	Non-white	With AE	n/N (%)	7/12	(58.3)	3/9	(33.3)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.571 (0.202, 1.617),		0.2679
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.357 (0.059, 2.159),		0.3870
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-25.000 (-71.949, 21.949),		0.2790

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Moderate Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Region I	North America	With AE	n/N (%)	10/18	(55.6)	6/16	(37.5)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.675 (0.317, 1.437),		0.2996
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.480 (0.121, 1.897),		0.3269
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-18.056 (-53.472, 17.361),		0.3068
	Other	With AE	n/N (%)	14/28	(50.0)	16/32	(50.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.000 (0.602, 1.661),		1.0000
		OR [95%-CI], p-value [2]				1.000 (0.363, 2.758),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				0.000 (-26.342, 26.342),		1.0000

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Moderate Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Region II	Europe	With AE	n/N (%)	10/19	(52.6)	12/23	(52.2)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.991 (0.556, 1.768),		0.9767
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.982 (0.291, 3.315),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-0.458 (-32.523, 31.608),		0.9771
	Other	With AE	n/N (%)	14/27	(51.9)	10/25	(40.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.771 (0.422, 1.409),		0.3963
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.619 (0.206, 1.860),		0.4193
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-11.852 (-39.993, 16.290),		0.4016

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Moderate Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	With AE	n/N (%)	13/26 (50.0)	11/28 (39.3)
		RR [95%-CI], p-value [1]			0.786 (0.431, 1.431), 0.4328
		OR [95%-CI], p-value [2]			0.647 (0.220, 1.905), 0.5843
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			-10.714 (-38.227, 16.799), 0.4381
	>=25	With AE	n/N (%)	11/20 (55.0)	11/20 (55.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.000 (0.571, 1.752), 1.0000
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.000 (0.288, 3.476), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (-32.675, 32.675), 1.0000

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Moderate Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Prior hemin prophylaxis status	No	With AE	n/N (%)	16/28	(57.1)	13/28	(46.4)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.813 (0.487, 1.355),		0.4266
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.650 (0.226, 1.866),		0.5932
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-10.714 (-37.823, 16.394),		0.4316
	Yes	With AE	n/N (%)	8/18	(44.4)	9/20	(45.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.013 (0.499, 2.056),		0.9729
		OR [95%-CI], p-value [2]				1.023 (0.284, 3.681),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				0.556 (-33.104, 34.215),		0.9735

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Moderate Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Historical attack rates	Low	With AE	n/N (%)	14/25	(56.0)	11/24	(45.8)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.818 (0.469, 1.428),		0.4812
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.665 (0.216, 2.050),		0.5721
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-10.167 (-39.359, 19.026),		0.4870
	High	With AE	n/N (%)	10/21	(47.6)	11/24	(45.8)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.963 (0.515, 1.798),		0.9057
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.931 (0.288, 3.011),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-1.786 (-32.535, 28.964),		0.9073

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Moderate Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)		Givosiran (N=48)		
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	17/33	(51.5)	14/34	(41.2)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				0.799 (0.475, 1.345),		0.3997
		OR [95%-CI], p-value [2]				0.659 (0.251, 1.730),		0.4664
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				-10.339 (-34.911, 14.233),		0.4038
	Yes	With AE	n/N (%)	7/13	(53.8)	8/14	(57.1)	
		RR [95%-CI], p-value [1]				1.061 (0.539, 2.090),		0.8658
		OR [95%-CI], p-value [2]				1.143 (0.250, 5.224),		1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]				3.297 (-37.645, 44.238),		0.8696

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Moderate Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	11/20 (55.0)	13/25 (52.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			0.945 (0.547, 1.633),	0.8429
		OR [95%-CI], p-value [2]			0.886 (0.272, 2.884),	1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			-3.000 (-33.863, 27.863),	0.8455
	Yes	With AE	n/N (%)	13/26 (50.0)	9/23 (39.1)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			0.783 (0.413, 1.482),	0.4499
		OR [95%-CI], p-value [2]			0.643 (0.206, 2.004),	0.5675
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			-10.870 (-39.941, 18.202),	0.4557

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-152 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit schweren UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of Severe Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	With AE	n/N (%)	1/25 (4.0)	2/22 (9.1)
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.273 (0.221, 23.384), 0.4809
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.400 (0.202, 28.451), 0.5930
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			5.091 (-9.538, 19.720), 0.4870
	>=38	With AE	n/N (%)	4/21 (19.0)	6/26 (23.1)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.212 (0.393, 3.739), 0.7399
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.275 (0.308, 5.279), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			4.029 (-20.657, 28.716), 0.7439

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Severe Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	
Sex	Female	With AE	n/N (%)	5/41 (12.2)	6/43 (14.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.144 (0.378, 3.462),	0.8124
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.168 (0.327, 4.168),	1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			1.758 (-13.063, 16.580),	0.8140
	Male	With AE	n/N (%)	0/5 (0.0)	2/5 (40.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA	
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA	
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			40.000 (-16.485, 96.485),	0.1411

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Severe Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	With AE	n/N (%)	4/34 (11.8)	6/39 (15.4)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.308 (0.402, 4.250), 0.6559
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.364 (0.351, 5.304), 0.7422
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			3.620 (-12.669, 19.908), 0.6590
	Non-white	With AE	n/N (%)	1/12 (8.3)	2/9 (22.2)
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.667 (0.284, 25.036), 0.3797
		OR [95%-CI], p-value [2]			3.143 (0.238, 41.507), 0.5534
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			13.889 (-19.403, 47.181), 0.3935

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Severe Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	With AE	n/N (%)	2/18 (11.1)	2/16 (12.5)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.125 (0.179, 7.088), 0.9016
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.143 (0.142, 9.213), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			1.389 (-21.849, 24.627), 0.9039
	Other	With AE	n/N (%)	3/28 (10.7)	6/32 (18.8)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.750 (0.482, 6.356), 0.3885
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.923 (0.433, 8.539), 0.4820
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			8.036 (-10.658, 26.729), 0.3931

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Severe Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	With AE	n/N (%)	2/19 (10.5)	5/23 (21.7)
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.065 (0.450, 9.472), 0.3376
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.361 (0.403, 13.844), 0.4275
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			11.213 (-12.445, 34.870), 0.3439
	Other	With AE	n/N (%)	3/27 (11.1)	3/25 (12.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.080 (0.240, 4.865), 0.9209
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.091 (0.199, 5.981), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.889 (-17.273, 19.051), 0.9221

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Severe Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	With AE	n/N (%)	2/26 (7.7)	4/28 (14.3)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.857 (0.371, 9.303), 0.4454
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.000 (0.334, 11.969), 0.6702
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			6.593 (-10.813, 23.999), 0.4506
	>=25	With AE	n/N (%)	3/20 (15.0)	4/20 (20.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.333 (0.341, 5.208), 0.6812
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.417 (0.273, 7.342), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			5.000 (-19.902, 29.902), 0.6867

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Severe Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	With AE	n/N (%)	4/28 (14.3)	3/28 (10.7)
		RR [95%-CI], p-value [1]			0.750 (0.185, 3.048), 0.6888
		OR [95%-CI], p-value [2]			0.720 (0.146, 3.560), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			-3.571 (-21.591, 14.448), 0.6927
	Yes	With AE	n/N (%)	1/18 (5.6)	5/20 (25.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			4.500 (0.579, 34.971), 0.1053
		OR [95%-CI], p-value [2]			5.667 (0.593, 54.115), 0.1839
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			19.444 (-4.350, 43.239), 0.1061

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Severe Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	With AE	n/N (%)	2/25 (8.0)	2/24 (8.3)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.042 (0.159, 6.814), 0.9664
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.045 (0.135, 8.083), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.333 (-15.739, 16.406), 0.9669
	High	With AE	n/N (%)	3/21 (14.3)	6/24 (25.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.750 (0.498, 6.145), 0.3754
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.000 (0.432, 9.256), 0.4689
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			10.714 (-13.723, 35.151), 0.3815

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Severe Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	3/33 (9.1)	7/34 (20.6)
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.265 (0.639, 8.023), 0.1900
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.593 (0.609, 11.041), 0.3047
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			11.497 (-5.927, 28.922), 0.1922
	Yes	With AE	n/N (%)	2/13 (15.4)	1/14 (7.1)
		RR [95%-CI], p-value [1]			0.464 (0.048, 4.533), 0.5040
		OR [95%-CI], p-value [2]			0.423 (0.034, 5.317), 0.5956
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			-8.242 (-33.926, 17.443), 0.5147

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Severe Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	1/20 (5.0)	7/25 (28.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			5.600 (0.750, 41.840), 0.0474
		OR [95%-CI], p-value [2]			7.389 (0.825, 66.168), 0.0592
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			23.000 (0.419, 45.581), 0.0461
	Yes	With AE	n/N (%)	4/26 (15.4)	1/23 (4.3)
		RR [95%-CI], p-value [1]			0.283 (0.034, 2.350), 0.2074
		OR [95%-CI], p-value [2]			0.250 (0.026, 2.419), 0.3532
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			-11.037 (-28.538, 6.465), 0.2108

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-153 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of Serious Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	With AE	n/N (%)	1/25 (4.0)	6/22 (27.3)
		RR [95%-CI], p-value [1]			6.818 (0.888, 52.331), 0.0270
		OR [95%-CI], p-value [2]			9.000 (0.988, 82.000), 0.0400
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			23.273 (3.022, 43.524), 0.0253
	>=38	With AE	n/N (%)	3/21 (14.3)	4/26 (15.4)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.077 (0.270, 4.290), 0.9171
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.091 (0.216, 5.520), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			1.099 (-20.400, 22.597), 0.9185

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Serious Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	
Sex	Female	With AE	n/N (%)	4/41 (9.8)	9/43 (20.9)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.145 (0.716, 6.428),	0.1594
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.449 (0.690, 8.688),	0.2288
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			11.174 (-4.531, 26.879),	0.1607
	Male	With AE	n/N (%)	0/5 (0.0)	1/5 (20.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA	
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA	
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			20.000 (-26.120, 66.120),	0.3466

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Serious Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	With AE	n/N (%)	2/34 (5.9)	9/39 (23.1)
		RR [95%-CI], p-value [1]			3.923 (0.910, 16.919), 0.0419
		OR [95%-CI], p-value [2]			4.800 (0.958, 24.040), 0.0524
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			17.195 (0.719, 33.670), 0.0410
	Non-white	With AE	n/N (%)	2/12 (16.7)	1/9 (11.1)
		RR [95%-CI], p-value [1]			0.667 (0.071, 6.259), 0.7253
		OR [95%-CI], p-value [2]			0.625 (0.048, 8.201), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			-5.556 (-39.404, 28.293), 0.7350

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Serious Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	
Region I	North America	With AE	n/N (%)	1/18 (5.6)	2/16 (12.5)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.250 (0.225, 22.533),	0.4827
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.429 (0.199, 29.660),	0.5909
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			6.944 (-13.364, 27.253),	0.4911
	Other	With AE	n/N (%)	3/28 (10.7)	8/32 (25.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.333 (0.685, 7.952),	0.1571
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.778 (0.658, 11.727),	0.1934
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			14.286 (-5.751, 34.323),	0.1589

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Serious Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	With AE	n/N (%)	2/19 (10.5)	6/23 (26.1)
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.478 (0.564, 10.892), 0.2066
		OR [95%-CI], p-value [2]			3.000 (0.529, 17.020), 0.2585
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			15.561 (-9.155, 40.277), 0.2106
	Other	With AE	n/N (%)	2/27 (7.4)	4/25 (16.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.160 (0.433, 10.783), 0.3372
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.381 (0.396, 14.315), 0.4109
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			8.593 (-9.406, 26.591), 0.3422

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Serious Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	With AE	n/N (%)	2/26 (7.7)	4/28 (14.3)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.857 (0.371, 9.303), 0.4454
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.000 (0.334, 11.969), 0.6702
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			6.593 (-10.813, 23.999), 0.4506
	>=25	With AE	n/N (%)	2/20 (10.0)	6/20 (30.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			3.000 (0.686, 13.118), 0.1185
		OR [95%-CI], p-value [2]			3.857 (0.673, 22.109), 0.2351
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			20.000 (-5.438, 45.438), 0.1198

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Serious Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	
Prior hemin prophylaxis status	No	With AE	n/N (%)	3/28 (10.7)	7/28 (25.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.333 (0.671, 8.119),	0.1666
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.778 (0.638, 12.102),	0.2955
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			14.286 (-6.246, 34.817),	0.1687
	Yes	With AE	n/N (%)	1/18 (5.6)	3/20 (15.0)	
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.700 (0.308, 23.689),	0.3500
		OR [95%-CI], p-value [2]			3.000 (0.283, 31.802),	0.6062
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			9.444 (-11.084, 29.973),	0.3570

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Serious Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	With AE	n/N (%)	1/25 (4.0)	3/24 (12.5)
		RR [95%-CI], p-value [1]			3.125 (0.349, 28.000), 0.2823
		OR [95%-CI], p-value [2]			3.429 (0.331, 35.512), 0.3487
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			8.500 (-7.378, 24.378), 0.2870
	High	With AE	n/N (%)	3/21 (14.3)	7/24 (29.2)
		RR [95%-CI], p-value [1]			2.042 (0.603, 6.909), 0.2362
		OR [95%-CI], p-value [2]			2.471 (0.548, 11.141), 0.2956
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			14.881 (-10.336, 40.098), 0.2405

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Serious Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	2/33 (6.1)	7/34 (20.6)
		RR [95%-CI], p-value [1]			3.397 (0.760, 15.174), 0.0836
		OR [95%-CI], p-value [2]			4.019 (0.769, 21.008), 0.1497
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			14.528 (-1.981, 31.036), 0.0835
	Yes	With AE	n/N (%)	2/13 (15.4)	3/14 (21.4)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.393 (0.275, 7.053), 0.6918
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.500 (0.208, 10.807), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			6.044 (-25.882, 37.970), 0.6999

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Serious Adverse Events
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	0/20 (0.0)	6/25 (24.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			24.000 (4.298, 43.702), 0.0181
	Yes	With AE	n/N (%)	4/26 (15.4)	4/23 (17.4)
		RR [95%-CI], p-value [1]			1.130 (0.318, 4.014), 0.8511
		OR [95%-CI], p-value [2]			1.158 (0.254, 5.272), 1.0000
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			2.007 (-19.718, 23.731), 0.8534

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	With AE	n/N (%)	0/25 (0.0)	1/22 (4.5)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			4.545 (-4.030, 13.121), 0.2914
	>=38	With AE	n/N (%)	0/21 (0.0)	0/26 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	With AE	n/N (%)	0/41 (0.0)	1/43 (2.3)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			2.326 (-2.414, 7.065), 0.3318
	Male	With AE	n/N (%)	0/5 (0.0)	0/5 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	With AE	n/N (%)	0/34 (0.0)	1/39 (2.6)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			2.564 (-2.917, 8.045), 0.3541
	Non-white	With AE	n/N (%)	0/12 (0.0)	0/9 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	With AE	n/N (%)	0/18 (0.0)	0/16 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA
	Other	With AE	n/N (%)	0/28 (0.0)	1/32 (3.1)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			3.125 (-3.569, 9.819), 0.3540

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	With AE	n/N (%)	0/19 (0.0)	1/23 (4.3)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			4.348 (-5.341, 14.037), 0.3699
	Other	With AE	n/N (%)	0/27 (0.0)	0/25 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	With AE	n/N (%)	0/26 (0.0)	1/28 (3.6)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			3.571 (-3.871, 11.014), 0.3400
	>=25	With AE	n/N (%)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	With AE	n/N (%)	0/28 (0.0)	1/28 (3.6)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			3.571 (-3.589, 10.732), 0.3218
	Yes	With AE	n/N (%)	0/18 (0.0)	0/20 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	With AE	n/N (%)	0/25 (0.0)	1/24 (4.2)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			4.167 (-4.043, 12.376), 0.3124
	High	With AE	n/N (%)	0/21 (0.0)	0/24 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	0/33 (0.0)	1/34 (2.9)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			2.941 (-3.022, 8.905), 0.3283
	Yes	With AE	n/N (%)	0/13 (0.0)	0/14 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	0/20 (0.0)	1/25 (4.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			4.000 (-5.040, 13.040), 0.3772
	Yes	With AE	n/N (%)	0/26 (0.0)	0/23 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Abbruch der Studie führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Study Withdrawal
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Age at Screening (years)	<38	With AE	n/N (%)	0/25 (0.0)	1/22 (4.5)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			4.545 (-4.030, 13.121), 0.2914
	>=38	With AE	n/N (%)	0/21 (0.0)	0/26 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Study Withdrawal
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Sex	Female	With AE	n/N (%)	0/41 (0.0)	1/43 (2.3)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			2.326 (-2.414, 7.065), 0.3318
	Male	With AE	n/N (%)	0/5 (0.0)	0/5 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Study Withdrawal
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Race	White	With AE	n/N (%)	0/34 (0.0)	1/39 (2.6)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			2.564 (-2.917, 8.045), 0.3541
	Non-white	With AE	n/N (%)	0/12 (0.0)	0/9 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Study Withdrawal
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region I	North America	With AE	n/N (%)	0/18 (0.0)	0/16 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA
	Other	With AE	n/N (%)	0/28 (0.0)	1/32 (3.1)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			3.125 (-3.569, 9.819), 0.3540

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Study Withdrawal
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Region II	Europe	With AE	n/N (%)	0/19 (0.0)	1/23 (4.3)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			4.348 (-5.341, 14.037), 0.3699
	Other	With AE	n/N (%)	0/27 (0.0)	0/25 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Study Withdrawal
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline BMI (kg/m^2)	<25	With AE	n/N (%)	0/26 (0.0)	1/28 (3.6)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			3.571 (-3.871, 11.014), 0.340
	>=25	With AE	n/N (%)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Study Withdrawal
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior hemin prophylaxis status	No	With AE	n/N (%)	0/28 (0.0)	1/28 (3.6)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			3.571 (-3.589, 10.732), 0.3218
	Yes	With AE	n/N (%)	0/18 (0.0)	0/20 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Study Withdrawal
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Historical attack rates	Low	With AE	n/N (%)	0/25 (0.0)	1/24 (4.2)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			4.167 (-4.043, 12.376), 0.3124
	High	With AE	n/N (%)	0/21 (0.0)	0/24 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Study Withdrawal
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic opioid use when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	0/33 (0.0)	1/34 (2.9)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			2.941 (-3.022, 8.905), 0.3283
	Yes	With AE	n/N (%)	0/13 (0.0)	0/14 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Study Withdrawal
Study Population: Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Overall Status Since Study Start	Statistic	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Prior chronic symptoms when not having attacks	No	With AE	n/N (%)	0/20 (0.0)	1/25 (4.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			4.000 (-5.040, 13.040), 0.3772
	Yes	With AE	n/N (%)	0/26 (0.0)	0/23 (0.0)
		RR [95%-CI], p-value [1]			NA, NA
		OR [95%-CI], p-value [2]			NA, NA
		RD (%) [95%-CI], p-value [3]			0.000 (NA, NA), NA

n=Number of subjects with the specified event; N=Number of subjects in treatment group
[1] p-value is from CMH test.
[2] p-value is from the 2-sided exact test.
[3] p-value is from GLM model with treatment as covariate.

Tabelle 4-156 (Anhang): Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod geführt haben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgroup of Summary of Adverse Events Leading to Death
Study Population: Safety Analysis Set

There is no subject who has AE leading to death in the study.